

Entwicklung und Nachweis von
Schistosoma japonicum (Katsurada, 1904)
in Hamster und Ratte

Christine Raub

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0077

Aus dem Institut für Vergleichende Tropenmedizin und
Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch

Entwicklung und Nachweis von *Schistosoma japonicum*
(Katsurada, 1904) in Hamster und Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Christine Raub
aus
Bad Tölz

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch

Korreferent: Prof. Dr. P.A. Bachmann

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Entwicklung von Schistosoma japonicum im Endwirt, unter besonderer Berücksichtigung der Labornager (anhand der Literatur)	2
III.	Eigene Untersuchungen	12
	A. Material und Methoden	12
	B. Ergebnisse	18
	1. Entwicklung des Parasiten in Ham- ster und Ratte	18
	2. Schistosoma japonicum-Eier in den Organen	26
	3. Koproskopischer Nachweis von Schisto- soma japonicum-Eiern im Hamster (Vergleich von Sedimentation, Kato- und M.I.F.C.-Technik)	31
IV.	Besprechung der Ergebnisse	37
V.	Zusammenfassung	48
	Summary	
VI.	Literaturverzeichnis	50
	Lebenslauf	

I. EINLEITUNG

Voraussetzung für die Aufklärung wichtiger Wesenszüge der Schistosomiasis japonica ist der Aufbau des Lebenszyklus unter standardisierten Laborbedingungen.

Nur mit detailliertem Wissen um das Verhalten des Parasiten im Versuchstier können weiterführende Erkenntnisse, welche die Immunologie und die Pathologie betreffen, erarbeitet und zum Verständnis des epidemiologischen Geschehens und der Bekämpfung herangezogen werden.

Es war Ziel dieser Arbeit, das Heranreifen und die Eiblage von *Schistosoma japonicum* in Hamster und Ratte zu beleuchten und die Eiausscheidung zu untersuchen.

II. ENTWICKLUNG VON SCHISTOSOMA JAPONICUM IM ENDWIRT,
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LABORNAGER
 (anhand der Literatur)

Die Entwicklung von *Schistosoma japonicum* ist nicht nur von der Endwirtspezies abhängig, sondern auch vom verwendeten geographischen Stamm des Parasiten. So unterscheidet sich beispielsweise die Präpatenz. HSÜ und HSÜ (1958) ermittelten bei Hamster, Maus, Kaninchen und Albinoratte für verschiedene Stämme (Formosa-, China-, Japan-, Philippinenstamm) und SORNMANI und Mitarb. (1973) bei Hamster und Maus für den Mekongstamm die in Tab. 1 aufgeführten Präpatenzen.

Tierart	Durchschnittliche Präpatenz in ... Tagen für <i>Schistosoma japonicum</i> -Stamm				
	Formosa	China	Japan	Philipp.	Mekong
Hamster	39,8 (38-42)	42,3 (37-49)	36,0 (35-37)	34,7 (34-36)	43
Maus	42,8 (40-45)	45,6 (41-50)	34,7 (34-35)	-	46
Kaninchen	44,3 (33-54)	-	37,5 (37-38)	-	-
Albinoratte	60,0 (49-91)	-	49,8 (46-52)	-	-

Tab. 1: Durchschnittliche Präpatenz für Labornager bei Verwendung verschiedener Stämme (zusammengestellt nach Angaben bei HSÜ und HSÜ, 1958 sowie bei SORNMANI und Mitarb., 1973)

Es kann also zwischen einer Gruppe mit kurzer Präpatenz (Japan- und Philippinenstamm) und einer Gruppe mit langer Präpatenz (Formosa-, China- und Mekongstamm) unterschieden werden.

Nicht nur in der Präpatenz zeigen sich tierartliche Unterschiede, gleiches gilt auch für die Weiterentwicklungsrates. YI-HSÜN (1963) verglich die Entwicklung von Schistosoma japonicum in 13 Endwirtspezies. Es entwickelten sich in Mäusen 59,4%, Kaninchen 53,0%, Albinoratten 22,3% und Hausratten 12,8%; dabei traten bei einigen Tieren erhebliche Schwankungen in der Zahl der zu bestimmten Zeiten wiedergefundenen Würmer auf. Bei Ratten ging der Prozentsatz der wiedergefundenen Pärchenegel nach anfänglichem Anstieg ab der 15. Woche auf nahe 0 zurück. Beim Hamster wurden beträchtliche individuelle Schwankungen beobachtet. MOORE und SANDGROUND (1956) fanden in 5 Tieren, die sie geschoren 1 Stunde lang im Wasserbad infiziert hatten, 3 Wochen nach Beginn der Eiausscheidung 46% (13,3 - 75%) als teilweise noch unreife Würmer wieder. CROSS (1976) infizierte verschiedene Versuchstiere über die rasierte Bauchhaut mit je 50 Zerkarien des indonesischen Stammes und ermittelte nach 6 Wochen Weiterentwicklungsraten bei Mäusen von 79%, Wistarratten 55%, Long Evans-Ratten 49%, Wildratten 43%, Hamstern 32% und bei Meerschweinchen von 28%.

Es besteht auch eine gewisse Abhängigkeit vom jeweiligen geographischen Schistosoma japonicum-Stamm, wie es HSÜ und HSÜ (1960a) an Albinomäusen beobachteten. Nach Ablauf der Präpatenz hatten sich Zerkarien des Japanstammes zu 85,81%, die des China-Stammes dagegen nur zu 43,25% weiterentwickelt.

Von Interesse für die Beurteilung des Reifegrades der Würmer sind morphologische Kriterien, insbesondere die Entwicklung der Fortpflanzungsorgane. SEVERINGHAUS (1928) beschrieb im einzelnen an Schistosoma japonicum-Weibchen Ovar, Ovidukt mit Befruchtungskammer, Dotterstock mit Aus-

führungsgang und den mäanderförmigen Uterus. Das Männchen besitzt in der Regel 7 Hoden; ein schmales Vas deferens führt zum Vesiculum seminalis. HSÜ und HSÜ (1957) stellten den Einfluß von Wirtstierart und geographischem Stamm auf Lage und Anzahl der Hoden dar. Sie unterschieden morphologisch 2 Gruppen, den zu 47,9% vorliegenden Tandemtyp mit in einer Reihe liegenden Hoden und zu 52,1% den Nontandemtyp; 90,5% aller Männchen hatten 7 Hoden, bei den übrigen variierte die Anzahl zwischen 1 und 14.

Über die Verteilung der Würmer im portalen System der Wirtstierarten berichtete YI-HSÜ (1963). Im allgemeinen wurden keine bedeutenden Abweichungen beobachtet; lediglich bei Hausratte, Albinoratte und Pferd waren 95 bzw. 50 und 30% der Würmer in der Leber lokalisiert. Bei den übrigen Tierarten wurden sie zu 83% und mehr in der Pfortader und in den Mesenterialvenen vorgefunden. Es waren ferner in Ziege und Schaf die Pärchenegel am längsten, in Albinoratte, Hausratte und Pferd am kleinsten. Außerdem hatten 67,2 - 84,7% der Männchen 7 Hoden, nur bei der Albinoratte war der Anteil mit 39,1% deutlich geringer. Bei den meisten Tierarten überwog der Nontandemtyp. Bei Maus und Affe waren beide Typen etwa gleich häufig vertreten.

Bei den Wurmweibchen variierte die Durchschnittslänge der Ovarien zwischen 205 (Albinoratte) und 684 μ m (Schaf); die durchschnittliche Eianzahl im Uterus lag zwischen 6,5 (Albinoratte) und 200 (Affe), wobei sie sich bis auf Albinoratte (6,5), Pferd (7,2) und Hausratte (80,3) zwischen 100 und 200 bewegte.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse teilte YI-HSÜ (1963) die möglichen Endwirtspezies in drei Gruppen ein. Er unterscheidet einmal Tierarten, die sich mit einer großen Zahl von Schistosomen infizieren lassen; diese sind vorwiegend in den

Portal- und Mesenterialvenen lokalisiert und ihre Fortpflanzungsorgane sind optimal entwickelt. Dementsprechend gelten Maus, Kaninchen, Hund, Ziege, Schaf, Schwein, Rind, Affe und Meerschweinchen als geeignete Endwirte. Hausratte und Büffel lassen sich nur gering infizieren und scheiden nur wenig *Schistosoma japonicum*-Eier aus. Albinoratte und Pferd sind schließlich Tierarten, in denen sich diese *Schistosoma*-Art ganz schlecht entwickelt.

Auch die Länge der Schistosomen wird teilweise durch die Tierart beeinflusst. So stellte CROSS (1976) beim indonesischen Stamm von *Schistosoma japonicum* in Kaninchen Längen von durchschnittlich 12,6 mm (♂) und 17,3 mm (♀), beim Hamster von 9,6 mm und 13,6 mm fest. Wistar- und Long Evans-Ratten beherbergten die weitaus kürzesten Würmer (5,8 - 7,8 mm); allgemein waren bei allen untersuchten Rattenarten viele Würmer 6 Wochen nach der Infektion noch unreif. Dies wurde bei anderen Wirtstierarten nicht beobachtet.

Das Vorkommen von *Schistosoma japonicum* bei Ratten wurde im Rahmen epidemiologischer Untersuchungen besonders intensiv auf den Philippinen studiert. OSHIMA und Mitarb. (1978) fanden bei Feldratten (*Rattus mindanensis*) einen starken Befall der Lunge; 19 von 23 Tieren beherbergten Würmer in der Lunge, 24 von 33 Ratten Schistosomen in der Leber; in einem Fall war nur die Lunge befallen. In der Lunge waren 4,8% der Männchen und 24,0% der Weibchen, in der Leber 29,3% der ♂ und 32,7% der ♀ geschlechtsreif. Die Autoren vermuten, daß verschiedentlich Würmer auf ihrer Wanderung von der Haut über die Lunge zum Pfortadersystem in der Lunge verbleiben. Auch KAMIYA und Mitarb.

(1980) bestätigen das Vorkommen von *Schistosoma japonicum* in den Lungen von Feldratten. 85,7% der infizierten Nager beherbergten Würmer in den Portal- und Mesenterialvenen, 44,2% in der Lunge.

Um auszuschließen, daß sich die Verteilung der Schistosomen während des Einschläferns der Versuchstiere mit Äther änderte, tötete ARMSTRONG (1965) 35 mit *Schistosoma mansoni* infizierte Mäuse in flüssigem Stickstoff (-196°C); etwa 97% der Parasiten waren in der Leber oder Pfortader, die übrigen 3% verteilten sich auf Lunge, Pankreas, Ileum und Caecum. Bei perkutan mit *Schistosoma mansoni* infizierten Mäusen stellten MOORE und Mitarb. (1949) zwischen der 4. und 12. Woche p.i. eine Umverteilung der Würmer aus der Leber in das Mesenterialgebiet fest. Auch wenn ein ähnlicher Trend beim Hamster vorzuliegen schien, wurde bei dieser Tierart die Mehrzahl der Würmer immer in der Leber gefunden.

Ein wichtiger Gesichtspunkt für die Bedeutung eines Endwirts im epidemiologischen Geschehen ist die Verteilung der Eier in den Wirtsorganen, verbunden mit der Wahrscheinlichkeit, ins Darmlumen und somit zur Ausscheidung zu gelangen. Nicht zuletzt sind auch die Krankheitserscheinungen auf die Reaktion des Organismus auf die im Gewebe liegenden Eier zurückzuführen.

MOORE und SANDGROUND (1956) ermittelten die Gesamteizahl in Kot und Organen von Hamstern. Sie werteten den gesamten Kot nach Ablauf der Präpatenz sowie den Darminhalt bei der 21 Tage später stattfindenden Sektion aus. Dünndarm, Dickdarm, Leber, Lunge, Milz und Mesenterium einschließlich seiner Lymphknoten und des Pankreas wurden einzeln verdaut und die darin enthaltenen Eier gezählt. Jedes

Sch.japonicum-Weibchen produzierte durchschnittlich 3500 Eier pro Tag; davon wurden nur 16% im Kot ausgeschieden. 50% der Eier fanden sich in der Dickdarmwand, 10% im Dünndarm, 23% in der Leber, 1% im Mesenterium, 0,02% in der Milz und 0,06% in der Lunge. In dieser Zeit produzierten die Weibchen von *Schistosoma mansoni* im Durchschnitt nur 300 Eier pro Tag, von denen 22% im Kot erschienen. 18% waren im Dickdarm, 32% im Dünndarm, 26% in der Leber, 2% im Mesenterium, 0,1% in der Milz und 0,05% in der Lunge lokalisiert.

In seiner Studie über die Wirtsspezifität von *Schistosoma japonicum* stellte YI-HSÜN (1963) speziesbedingte Unterschiede der Eiverteilung fest. In Albino- und Hausratte fanden sich die Eier fast ausschließlich in der Leber, nur bei einigen Tieren konnten vereinzelt Eier im Darm nachgewiesen werden. Dies erklärte das Fehlen einer Eiausscheidung bei Ratten mit dem Kot. Beim Pferd waren hauptsächlich Leber, Pankreas, Magen und Anfangsteil des Dünndarms betroffen. Bei diesen 3 Tierarten waren auch die adulten Würmer vor allem in den Lebervenen gefunden worden. Maus und Meerschweinchen wiesen die meisten Eier im Dünndarm auf. Der Dickdarm war das bevorzugte Organ bei Hund und Affe. In Schwein und Rind waren Dünndarm und Dickdarm sowie Leber zu gleichen Teilen betroffen. Bei einigen Tierarten traten Eier in geringer Anzahl auch in Lunge, Niere und Milz auf; Gehirn, Herz, Uterus und Harnblase waren stets frei. Untersuchungen bei Labortieren ließen vermuten, daß die Eianzahl in den Geweben mit der Dauer der Infektion ansteigt.

HSÜ und HSÜ (1960a) infizierten Hamster und Albinomäuse mit Zerkarien verschiedener geographischen Stämme von *Schistosoma japonicum* und verglichen die Eiverteilung. Beim China- und Formosa-Stamm übertraf der Prozentsatz der in der Leber befindlichen Eier denjenigen des Dünndarms, während dies beim Japan- und Philippinenstamm umgekehrt war. Andererseits wurden im Dünndarm bei der Maus mehr Eier als beim Hamster gefunden; für den Dickdarm traf das Gegenteil zu. CHEEVER, DUVALL und MINKER (1980a) stellten im Kaninchen bei Verwendung des japanischen Stammes vorwiegend Eier im Duodenum und Jejunum, beim philippinischen Stamm dagegen vermehrt im Colon fest.

Eine weitere Beziehung stellten HSÜ und HSÜ (1960a) zwischen Intensität der Infektion und Eiverteilung in den Organen fest. Sie infizierten Mäuse mit 2 und 100 Zerkarien, jeweils zur Hälfte ♂ und ♀. 5 Tage nach Ablauf der Präpatenz war in den schwach infizierten Mäusen der Prozentsatz der Eier in Leber und Dickdarm signifikant höher und im Dünndarm signifikant niedriger als in den entsprechenden Organen der stark infizierten Tiere. Bemerkenswert war außerdem, daß bei Vorhandensein von nur 1 Weibchen bereits 5 Tage nach Beginn der Eiausscheidung in Lunge, Leber, Milz, Magen, Dün- und Dickdarm Eier gefunden wurden. Die Autoren nehmen an, daß das Pärchen von der Pfortader zu den anderen Organen gewandert ist.

Bei Felduntersuchungen von Wildratten auf Leyte/Philippinen, ermittelten KAMIYA und Mitarb. (1980) bei 96,9% der Tiere Eier in der Leber, 77,8% im Darm, 74,7% in der Lunge, 42,9% in der Milz, 31,6% im Pankreas, 5,3% im Gehirn und bei 3,8% in der Niere. Die von OSHIMA und Mitarb.

(1978) überprüften Ratten hatten zu je 83% Eier in Leber und Lunge, 29% in der Darmwand. Auch CABRERA (1976) hatte bei Feldratten Eier vorwiegend in der Leber gefunden und sie nur bei wenigen Ratten im Kot nachweisen können.

CHEEVER, MINKER und DUVALL (1982) vermuten, daß Variationen der Wirt-Parasit-Beziehung durch Verschiebungen der Parasitenpopulation hervorgerufen werden können. Zwischen 1973 und 1979 wurden zahlreiche Kaninchen mit *Sch. japonicum* (japanischer Stamm) infiziert; während dieser Zeit änderte sich die prozentuale Eiverteilung in Dünndarm und Colon zweimal deutlich. Während 1973 - 74 beide Organe zahlreiche Eier aufwiesen, stieg die Zahl 1976 - 77 im Dünndarm signifikant an, während sie im Colon drastisch zurückging; in den Jahren 1978 - 79 waren im Colon wieder mehr, im Dünndarm nur wenig Eier nachzuweisen.

Zur koproskopischen Diagnose der Schistosomiasis sowie zur Kontrolle des Verlaufs der Eiausscheidung wird eine Vielzahl von Nachweismethoden angewandt. Einzelne Methoden wurden mehrfach modifiziert.

KATO und MIURA (1954) stellten eine thick smear-Technik vor, die erst in ihrer Auswertung durch KOMIYA und KOBAYASHI (1966) außerhalb Japans Verbreitung fand. Im Unterschied zur ursprünglichen direct smear-Methode (BEAVER, 1949) wird eine größere Menge Kot auf den Objektträger aufgebracht und statt eines Deckgläschens ein in einer Wasser-Glycerin-Malachitgrünlösung eingeweichter Cellophanstreifen verwendet. Diese Methode wurde in den folgenden Jahren häufig zu Vergleichen herangezogen und vielfach geringgradig modifiziert (MARTIN und BEAVER, 1968; TEESDALE und AMIN, 1976; PETERS und

Mitarb., 1980; JORDAN, BARTHOLOMEW und PETERS, 1981; SLEIGH und Mitarb., 1982). Die Veränderungen bezogen sich auf die Menge des verwendeten Kotes oder auf die Zusammensetzung der Einweichlösung; diese dient dazu, den Kot durchsichtig zu machen. MARTIN und BEAVER (1968) bezeichneten die Kato-Technik als zuverlässige qualitative und quantitative Methode zum Nachweis von Schistosomen-Infektionen. Auch TEESDALE und AMIN (1976) unterstrichen die leichte Durchführbarkeit und gute Sensitivität dieser Methode. Im Gegensatz dazu wiesen SLEIGH und Mitarb. (1982) auf eine niedrigere Sensibilität bei leichten Infektionen, verglichen mit der Filtrations-Färbemethode nach BELL (1963), hin.

Anreicherungsverfahren, die untereinander und mit der Kato-Technik verglichen wurden, bestanden in verschiedenen Sedimentations-, Filtrations- und Ätherkonzentrationstechniken, beispielsweise nach STOLL und HAUSHEER (1926), HOFFMAN, PONS und JANER (1934), BELL (1963) sowie KNIGHT und Mitarb. (1976). Zum Nachweis von Protozoenstadien und Helmintheneiern im Kot stellten BLAGG und Mitarb. (1955) die Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration-Technik (M.I.F.C.) vor. Sie lehnt sich an die M.I.F.-Technik von SAPERO und LAWLESS (1953) an. Die M.I.F.C.-Technik hat neben konservierenden und färbenden Eigenschaften gegenüber anderen Sedimentationsmethoden den Vorteil einer höheren Sicherheit.

Zur Kontrolle von Eiausscheidung und deren Verlauf sammelte YI-HSÜN (1963) den Kot seiner Versuchstiere während 24 Stunden, mischte jeweils ein bestimmtes Quantum davon mit N/10 NaOH und zählte am nächsten Tag in 0,5 ml der Suspension die Eier. Die Untersuchungen führte er

ab der 7. Woche nach der Infektion in 4-wöchigem Abstand durch. Mäuse und Kaninchen schieden zahlreiche Eier aus, während bei Meerschweinchen nur wenige und bei Ratten keine Eier nachgewiesen werden konnten. Bei nahezu allen Tierarten waren Schwankungen im Verlauf der Eiausscheidung deutlich; der Höhepunkt lag zur Zeit des akuten Stadiums der Infektion. Nach der 23. Woche ließ die Ausscheidung im allgemeinen stark nach, während sie bei Meerschweinchen und Schaf noch einmal anstieg.

Die Fluktuationen in der Eiausscheidung bei *Schistosoma japonicum* führten MOORE und SANDGROUND (1956) darauf zurück, daß die Weibchen viele Eier auf einmal ablegen und diese "Eiabzesse" in der Darmwand zu einem bestimmten Zeitpunkt durchbrechen. Bedeutende individuelle Unterschiede in der Zahl ausgeschiedener *Sch.japonicum*-Eier stellte KOJIMA (1970) bei Hamstern fest. 70 Tage nach der Infektion variierte die Eizahl pro Gramm Kot (= EpG) zwischen 16 und 1559 (im Durchschnitt 500 - 700).

Ratten wurden wiederholt als schlechte Ausscheider beschrieben. PESIGAN und Mitarb. (1958) ermittelten bei Ratten in Palo/Philippinen eine mittlere Eiausscheidung von 21 pro Tag. CABRERA (1976) fand bei Rattenwildfängen, die zu 73% infiziert waren, nur bei 12,5% Eier im Kot. OSHIMA und Mitarb. (1978) berichten von 0,43 EpG bei Rattenwildfängen in Leyte/Philippinen mit der M.I.F.C.-Technik. Im Gegensatz dazu konnte YI-HSÜN (1963) bei experimentell infizierten Haus- und Albinoratten überhaupt keine Eier im Kot nachweisen. Meist sind Angaben zur Eiausscheidung mit unterschiedlichen Nachweismethoden ermittelt; sie können deshalb nur bedingt untereinander verglichen werden.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an 40 syrischen Goldhamstern (*Mesocricetus auratus*) und 14 Albinoratten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Ratten und ein Teil der Hamster stammten aus institutseigener Zucht; die übrigen Hamster waren zugekauft worden. Die Tiere wurden einzeln in Makrolonkäfigen gehalten und erhielten Altromindiät (Nr. 1314) und Wasser ad libitum.

Für die Infektion der Endwirte verwendete ich Zerkarien des chinesischen Mainland-Stammes von *Schistosoma japonicum*. Sie wurden aus im Institut gezüchteten und infizierten Zwischenwirtsschnecken *Oncomelania hupensis hupensis* gewonnen. Die Haltung der Schnecken erfolgte in Makrolonwannen mit Mischwasser aus 50% Aqua dest. und 50% aktivkohlegefiltertem und belüftetem Leitungswasser.

Um eine optimale Zerkarienausscheidung zu erreichen, setzte ich die Schnecken 3 Tage lang in Petrischalen trocken, nachdem ich sie am Vortag mit 0,02%iger KMnO_4 -Lösung gegen Rotatorien behandelt hatte, welche die Ausscheidung, Motilität und Infektiosität der Zerkarien beeinträchtigen (STIREWALT und LEWIS, 1981). Zur Vermeidung möglicher Monoinfektionen mit Zerkarien eines Geschlechts setzte ich jeweils 2 Schnecken in ein Glasröhrchen (10 cm hoch, 1 cm Durchmesser), füllte mit Mischwasser randvoll nach und legte ein Deckglas (18 x 18 mm) auf. Die Schnecken wurden 16 Stunden beleuchtet. Die ausgeschiedenen Zerkarien saugten sich größtenteils an der Unterseite des Deckglases fest. Damit der dünne Flüssigkeitsfilm nicht austrocknete, wurden die Deckgläser nach der Abnahme vom Röhrchen mit einer Kaltlichtquelle beleuchtet und die Schwanzlarven einzeln bei 16-facher Vergrößerung gezählt.

In Anlehnung an natürliche Infektionen setzte ich die Versuchstiere zum Eindringen der Zerkarien in ein Wasserbad. Um das Absetzen von Kot und Harn, die zerkarizid wirken, auszulösen, wurden die Tiere zuvor 1/2 Stunde in Wasser bei 30°C gebadet.

Die Infektionsdosis betrug im Durchschnitt pro Hamster 100, pro Ratte 160 Zerkarien. Ich setzte die Tiere einzeln für 20 Min. in die Gefäße und ließ sie anschließend unter einer Lampe trocknen.

Lediglich 4 Ratten infizierte ich über den Schwanz in Anlehnung an die Methode von OLIVIER und STIREWALT (1952) sowie von LEE und LEWERT (1956). Zur Narkose verabreichte ich intraperitoneal 0,75 ml von 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Nembutal^(R) (CEVA) pro Ratte (250 g). Die betäubten Ratten fixierte ich in Bauchlage auf einem Drahtgitter, durch das ihre Schwänze in die mit Mischwasser und Deckgläschen versehenen Glasröhrchen (10 cm hoch, 2,5 cm Durchmesser) herabhingen. Die Ratten wurden der Infektion 30 Min. ausgesetzt. Um mich vor einer Selbstinfektion zu schützen, trug ich Latex-Einmalhandschuhe und hielt zur sofortigen Desinfektion 70%igen Alkohol bereit.

Um Veränderungen der Entwicklungsrate sowie der Wurm- und Eiverteilung im Verlauf der Infektion beurteilen zu können, wurden die Hamster, in 4 Versuchsgruppen zu je 10 Tieren eingeteilt, nach 6, 8, 12 und 16 Wochen p.i. getötet und sezziert. 3 bereits am 13., 22. und 23. Infektionstag gestorbene Hamster untersuchte ich auf Schistosomula. Bei dem am 13. Tag p.i. untersuchten Hamster wurde zusätzlich zur Auffindung der Schistosomula in der

Lunge ein besonderes Verfahren in Anlehnung an CLEGG (1965) durchgeführt. Vor der Sektion wurden die Tiere kurz im Äthertopf betäubt und erhielten intraperitoneal und intrakardial insgesamt 1 ml Nembutal^(R) (CEVA); diesem war zur Verhinderung der Blutgerinnung 1 ml Natriumzitratlösung 3,13% (FRESENIUS AG) beige-fügt worden.

Zur Ermittlung der Weiterentwicklungsrate wurde bei je 4 Hamstern pro Versuchsgruppe eine Perfusion durchgeführt. Hierzu befestigte ich die getöteten Tiere mit der linken Vorder- und Hinterextremität an einem Stativ, öffnete Bauch- und Brusthöhle und lagerte die Darmteile vor. Nach Durchtrennung der Pfortader spülte ich, ausgehend von der linken Herzkammer bzw. der Aorta thoracica, Leber und Darmgefäße mit 40 - 50 ml einer nach YOLLES und Mitarb. (1947) hergestellten Perfusionsflüssigkeit (0,75% Natriumzitrat + 0,85% Natriumchlorid in dest. Wasser) und fing diese in einer Petrischale auf. Da damit nicht alle Würmer erfaßt wurden, kontrollierte ich die Organe zusätzlich, wie weiter unten beschrieben, auf verbliebene Parasiten.

Um ein Bild von der Verteilung der Schistosomen im Versuchstier zu erhalten, untersuchte ich Leber einschließlich Pfortader, Mesenterialgefäße und Lunge auf vorhandene Pärchenegel. Unter der Stereolupe (Fa. WILD M 3) zerkleinerte ich dazu in Anlehnung an KUNTZ und MALAKATIS (1955) die Leber vorsichtig mit Pinzette und Präpariernadel und kontrollierte Darm- und Mesenterialgefäße. Die Lunge wurde anhand von Quetschpräparaten untersucht.

Ferner interessierten Verteilung und Reifegrad der in den Geweben des Wirtstieres befindlichen Eier. Von Leber, Lunge, Duodenum, Jejunum und Ileum, Caecum, Colon, Rectum sowie von Milz, Niere und Gehirn wurden jeweils 5 reiskorngroße Quetschpräparate beurteilt. Die Anzahl der gefundenen Eier bewertete ich bei 40-facher Vergrößerung mit

+ = bis 50 in wenigen Blickfeldern

++ = 50 - 100 in mehreren Blickfeldern

+++ = mehr als 100 in vielen Blickfeldern

Gleichzeitig wurde der Reifegrad der Eier beurteilt.

Bei einigen Hamstern untersuchte ich zusätzlich den Darminhalt (getrennt nach Dünn- und Dickdarm) mit dem Sedimentationsverfahren auf Eier.

Die 4 schwanzinfizierten Ratten wurden 9, 13, 15 und 16 Wochen p.i., je 2 der übrigen 10 Ratten in wöchentlichem Abstand, beginnend 10 Wochen p.i., getötet und den Hamstern entsprechend ausgewertet.

Der Reifegrad der durch Perfusion bzw. Organuntersuchung gewonnenen Schistosomen ließ sich mikroskopisch darstellen. Hierzu wurden die Längen gemessen sowie bei Männchen Anzahl und Lage der Hoden, bei Weibchen Größe des Ovars, Ausbildung des Dotterstockes und Anzahl der Eier im Uterus festgestellt. Zusätzlich vermerkte ich, soweit dies im Nativpräparat erkennbar war, bei den Männchen das Vorhandensein des Vesiculum seminalis (mit Spermatozoen), bei den Weibchen des Ootyps.

Um eine optimale koproskopische Methode zum Nachweis von Sch.japonicum-Eiern im Hamsterkot zu ermitteln, verglich ich 3 verschiedene Nachweisverfahren an insgesamt 29 Versuchstieren; gleichzeitig konnte ich an 14 die Präpatenz

bestimmen. Zur Gewinnung des Kotes setzte ich die Hamster über Nacht in einen Drahtkäfig und fing den Kot in einer Aluform auf. Als Nachweismethoden boten sich das konventionelle Sedimentations-Siebe-Verfahren, die Kato-Technik und die Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration-Technik (M.I.F.C.) nach BLAGG und Mitarb. (1955) an.

Für die Sedimentation spülte ich 350 mg Kot zur Verhinderung des Mirazidienschlupfes mit 1,5%iger Kochsalzlösung (spez. Gew. 1,011) durch ein 350/ μ m-Sieb, ließ 15 Minuten sedimentieren und goß den Überstand ab. Dies wiederholte ich mit dem 200/ μ m- sowie dem 120/ μ m-Sieb und untersuchte das Sediment bei 40- bis 100-facher Vergrößerung.

Als Kato-Technik verwendete ich die Methode in Anlehnung an KOMIYA und KOBAYASHI (1966). Um grobe Bestandteile auszufiltern, welche die Übersichtlichkeit beeinträchtigen, drückte ich den Kot zunächst durch ein 315/ μ m-Nylonnetz, kratzte ihn mit einem Objektträger ab und strich durchschnittlich 20 mg auf Objektträgern aus. Zum Bedecken verwendete ich Cellophanstreifen (26 x 28 mm), die mindestens 24 Stunden in einer Glycerin-Malachitgrün-Lösung (100 ml Aqua dest., 100 ml Glycerin, 1 ml 3%ige Malachitgrünlösung in Wasser) eingeweicht waren. Durch Druck mit einem Korkstopfen erfolgte eine gleichmäßige Verteilung. Die Proben wurden mindestens 1/2 Stunde bei Raumtemperatur zum Aufklären stehen gelassen und anschließend mikroskopisch bei 100-facher Vergrößerung untersucht. Zweifelsfälle konnten bei 400-facher Vergrößerung geklärt werden.

Das M.I.F.C.-Verfahren wurde in Anlehnung an BLAGG und Mitarb. (1955) durchgeführt. Zunächst pipettierte ich in je 1 Glasröhrchen 2,35 ml der MF-Stammlösung (250 ml Aqua dest., 200 ml Merthiolate 1 : 1000, 25 ml Formaldehydlösung, 5 ml Glycerin) und 0,15 ml einer 5%igen Jodkaliumjodidlösung und verschloß die Röhrchen mit Gummistopfen. Die MF-Lösung wurde erst kurz vor Hinzufügen von durchschnittlich 100 mg Kot zur Jodkaliumjodidlösung gegossen, um einem Ausfällen vorzubeugen. Die Probe wurde geschüttelt, bis sich der Kot aufgelöst und gleichmäßig verteilt hatte. Dann goß ich die Probe durch Gaze in ein Zentrifugenröhrchen, gab 4 ml Äther hinzu, verschloß das Röhrchen mit einem Korkstopfen und schüttelte wiederum heftig. Anschließend mußte die Probe 2 Minuten offen stehen, bevor sie 1 Minute bei 1600 U/min. (Zentrifuge Universal 2 S, Fa. Hettich) zentrifugiert wurde. Es erschienen 4 Schichten, zuoberst der Äther, dann der Kotdetrituspfropf, die M.I.F.-Schicht und unten das Sediment mit den Eiern. Ich löste den Kotpfropf vorsichtig von der Wand des Röhrchens und goß den Überstand ab. Vom gemischten Sediment wurde ein Tropfen auf einen Objektträger pipettiert, mit einem Deckglas versehen und bei 40- bis 100-facher Vergrößerung durchgemustert. Pro Sediment wertete ich jeweils 3 Proben, bei quantitativen Untersuchungen das gesamte Sediment aus.

B. Ergebnisse

1. Entwicklung des Parasiten in Hamster und Ratte

Die Hamster wurden in 4 Versuchsgruppen (I - IV) eingeteilt und nach 6, 8, 12 und 16 Wochen p.i. getötet. Aus Versuchsgruppe I starben 3 Hamster bereits am 13., 22. und 23. Tag p.i.; ein Hamster aus Gruppe IV wurde zur Kontrolle der Eiausscheidung bis zur 24. Woche p.i. gehalten. Diese Tiere gingen nicht in die Berechnung der Angehensrate ein.

Die Angehensrate errechnete sich aus dem Verhältnis von wiedergefundenen Würmern zur applizierten Zerkariendosis. 3 Versuchstiere (II-3, II-8, IV-7) hatten sich nicht infiziert; beim Hamster IV-2 wurden zwar keine Würmer, aber einige Eier in den Organen gefunden (Tab. 2 und 3). Durchschnittlich entwickelten sich in Gruppe I 13,8%, in Gruppe II 37,0%, in Gruppe III 14,1% und in Gruppe IV 8,6% der Parasiten.

Gruppe	Tier Nr.	Anzahl Zerkarien	Entwickelte Würmer				Angehensrate %
			♂	♀	undiff.	insges.	
I Sektion 38.-45. Tag p.i.	1	96	15	13	12	40	41,7
	2	109	0	1	0	1	0,9
	3	114	9	4	3	16	14,0
	4	115	1	0	0	1	0,9
	5	115	1	1	1	3	2,6
	6	115	12	10	0	22	19,1
	7	91	9	10	2	21	23,1
II Sektion 54.-67. Tag p.i.	1	100	23	23	2	48	48,0
	2	100	41	29	0	70	70,0
	3	83	0	0	0	0	0
	4	100	40	3	0	43	43,0
	5	100	53	5	0	58	58,0
	6	106	23	28	0	51	48,1
	7	122	42	15	0	57	46,7
	8	101	0	0	0	0	0
	9	100	8	8	0	16	16,0
	10	95	17	9	4	30	31,6

Tab. 2: Entwicklung von *Schistosoma japonicum* in experimentell infizierten Hamstern, 6 und 8 Wochen p.i.

Die meisten Würmer wurden in der Gruppe II, also bei den zwischen dem 54. und 67. Tag sezierten Tieren gefunden (Tab. 2). Es ist anzunehmen, daß sich vor diesem Zeitpunkt (Gruppe I) die Schistosomen als Schistosomula zum Teil noch auf der Wanderung in die Pfortader - und Mesenterialgefäße befanden und daher nicht gefunden wurden. In der Gruppe I waren bis zu 1/3 der Würmer geschlechtlich noch nicht differenziert; dagegen lagen in Gruppe II insgesamt nur 6 nicht zu differenzierende Trematoden vor (Tab. 2). Zwischen dem 86. und 115. Tag der Infektion (Gruppe III und IV) war ein Teil der Schistosomen vermutlich bereits abgestorben (Tab. 3).

Gruppe	Tier Nr.	Anzahl Zerkarien	Entwickelte Würmer				Angehensrate %
			♂	♀	undiff.	insges.	
III Sektion 86.-93. Tag p.i.	1	105	5	2	1	8	7,6
	2	112	0	0	14	14	12,5
	3	99	12	7	0	19	19,2
	4	100	6	3	0	9	9,0
	5	99	27	18	0	45	45,5
	6	92	0	0	3	3	3,3
	7	98	5	7	1	13	13,3
	8	112	11	0	4	15	13,4
	9	100	0	3	7	10	10,0
	10	101	1	2	5	8	7,9
IV Sektion 111.-115. Tag p.i.	1	100	0	0	7	7	7,0
	2	100	0	0	0	0	0
	3	100	4	3	0	7	7,0
	4	100	3	5	0	8	8,0
	5	100	0	0	12	12	12,0
	6	100	0	2	0	2	2,0
	7	100	0	0	0	0	0
	8	100	1	8	0	9	9,0
	9	103	15	18	0	33	32,0

Tab. 3: Entwicklung von *Schistosoma japonicum* in experimentell infizierten Hamstern, 12 und 16 Wochen p.i.

In den 4 über den Schwanz infizierten Ratten konnten 9, 12, 15 und 16 Wochen p.i. keine Würmer isoliert werden. Dagegen wurden bei allen im Wasserbad infizierten Ratten ab der 10. Woche Schistosomen festgestellt (Tab. 4); dabei ergab sich eine durchschnittliche Entwicklungsrate von 2,2%.

Sektion Wochen p.i.	Tier Nr.	Anzahl Zerkarien	Entwickelte Würmer				Angehens- rate %
			♂	♀	undiff.	insges.	
9-16	1-4	89-180	0	0	0	0	0
10	5	165	2	0	0	2	1,2
	6	147	1	0	0	1	0,7
11	7	166	0	0	1	1	0,6
	8	173	6	0	0	6	3,5
12	9	164	1	3	0	4	2,4
	10	143	2	3	0	5	3,5
13	11	151	0	0	1	1	0,7
	12	191	1	0	1	2	1,0
14	13	177	6	4	0	10	5,6
	14	168	2	2	0	4	2,4

Tab. 4: Entwicklung von *Schistosoma japonicum* in experimentell infizierten Ratten (Tiere 1 - 4 am Schwanz, Tiere 5 - 14 im Wasserbad)

Die Entwicklungsmöglichkeit der Schistosomen in der Laborratte ist demnach im Vergleich zum Hamster erheblich eingeschränkt. Außerdem war in Hamstern eine maximale Entwicklungsrate von 70% schon nach 8 Wochen, in Ratten von nur 5,6% erst nach 14 Wochen erreicht.

Um den Reifegrad der vorgefundenen Schistosomen beurteilen zu können, wurden sie im Nativpräparat mikroskopisch untersucht. Ausbildung von Ovar und Dotterstock sowie Eier im Uterus beim Weibchen, Ausprägung der Hoden sowie, falls erkennbar, Vesiculum seminalis mit lebenden Spermatozoen beim Männchen galten als Zeichen der Geschlechtsreife. Ferner wurde zwischen noch nicht geschlechtsreifen (Keimdrüsen in Entwicklung) und undifferenzierbaren Würmern (Geschlecht nicht erkennbar) unterschieden.

In Versuchsgruppe I (Tab. 2) beherbergten nur Hamster 5 (44 Tage p.i.), 6 (45 Tage p.i.) und 7 (45 Tage p.i.) geschlechtsreife Schistosomen. Bei den übrigen Hamstern waren die Schistosomen noch unreif bzw. undifferenzierbar und erreichten eine Länge von 2 - 4 mm. Insgesamt wurden 47 ♂, 39 ♀ (davon 11 Pärchen) und 18 noch nicht differenzierbare Würmer gefunden.

Bei 2 am 22. und 23. Tag p.i. gestorbenen Hamstern konnten anhand von Quetschpräparaten Schistosomula in der Leber, einmal auch in der Lunge nachgewiesen werden. Sie waren größtenteils 1 - 2 mm lang und 0,1 mm breit, der Gabeldarm hatte sich bereits vereinigt. 2 Schistosomula waren 4 mm lang und 0,1 mm breit, bei einem waren Ovar und Dotterstock andeutungsweise zu sehen.

Bei den zwischen dem 54. und 67. Tag p.i. seziierten Hamstern hatten sich die meisten Pärchenegel schon bis zur Geschlechtsreife entwickelt. Die Weibchen enthielten im Uterus bis zu 300 Eier, Ovar und Ovidukt mit Befruchtungskammer waren deutlich zu erkennen (Abb. 1).

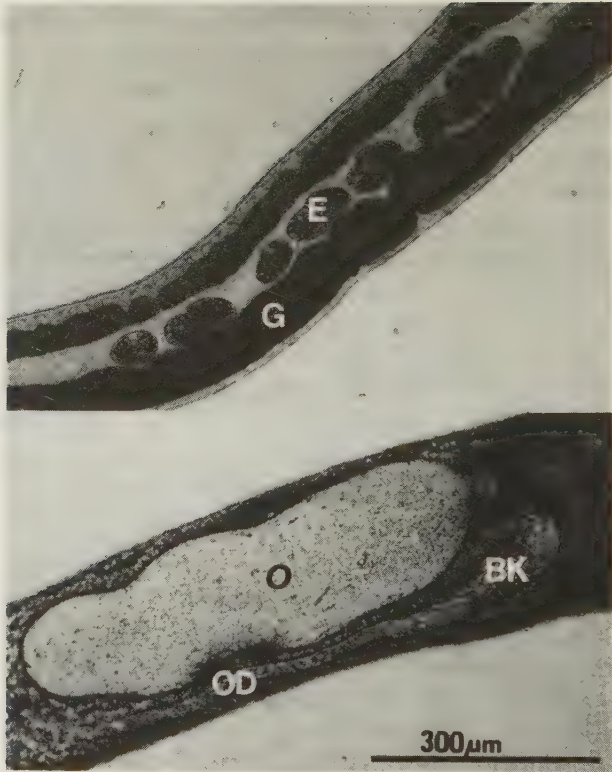


Abb. 1:

Weibchen von *Schistosoma japonicum* (E = Eier im Uterus, G = Gabeldarm, O = Ovar, OD = Ovidukt mit Befruchtungskammer (BK))

Bei den Männchen waren 4 - 8 Hoden entwickelt. Sie waren meist in einer Reihe (Tandemtyp) angeordnet, zum Teil war das Vesiculum seminalis mit Spermatozoen angefüllt (Abb. 2).

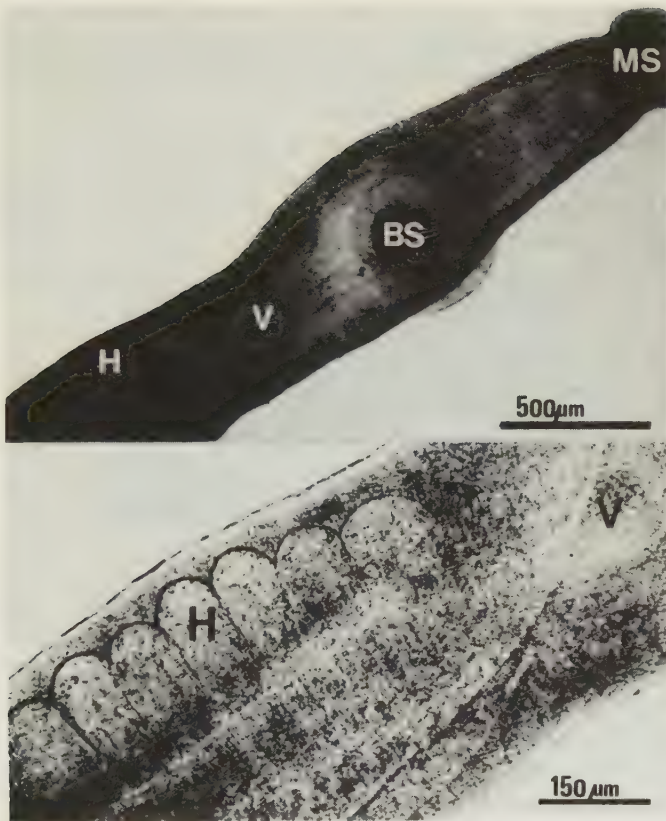


Abb. 2:

Männchen von *Schistosoma japonicum* (BS/MS = Bauch-/Mundsaugnapf, H = Hoden in Tandemstellung, V = Vesiculus seminalis)

Insgesamt wurden 247 ♂, 120 ♀ (davon 41 Pärchen) und 6 nicht differenzierbare Würmer isoliert.

In der Gruppe III (Tab. 3) traten erhebliche Unterschiede im Reifegrad der Pärchenegel auf. Der Anteil der noch nicht differenzierbaren Schistosomen war sehr hoch. Es hatten sich 67 ♂, 43 ♀ (davon 9 Pärchen) und 35 undifferenzierbare Würmer entwickelt. Die Eizahl im Uterus der ♀ schwankte zwischen 0 und 139, der Ootyp war teilweise zu sehen. Die ♂ wiesen 4 - 7 Hoden auf, etwa zu 2/3 in Tandemanordnung. Gelegentlich war das Vesiculum seminalis mit gut beweglichen Spermatozoen sichtbar.

Ähnlich waren die Verhältnisse bei Gruppe IV mit insgesamt 23 ♂, 36 ♀ und 19 undifferenzierbaren Trematoden. In einem bis 24 Wochen p.i. gehaltenen Hamster fanden sich 18 männliche und 9 weibliche geschlechtsreife Schistosomen (5 Pärchen).

Allgemein hat die morphologische Auswertung der in den Hamstern gefundenen Würmer ergeben, daß um die 6. Woche nur vereinzelt, ab der 8. Woche vornehmlich geschlechtsreife Schistosomen vorliegen. Die durchschnittlich 12 x 0,25 mm großen Weibchen haben dann voll entwickelte Ovarien (0,66 x 0,18 mm) und bis zu 300 Eier im Uterus. Die 10,7 x 0,63 mm großen Männchen zeigen 4 - 8 überwiegend in Tandemstellung liegende Hoden. Im weiteren Verlauf der Infektion (12. - 16. Woche) wurden neben den adulten Exemplaren auch unreife und undifferenzierbare Formen gefunden. Diese Beobachtung weist auf eine verzögerte Entwicklung der Schistosomen hin.

Die Entwicklung der Schistosomen in den Ratten vollzog sich im Vergleich zu den Hamstern gehemmt. Lediglich 5 Tiere enthielten adulte Männchen (7,3 x 0,66 mm) mit 5 - 7 Hoden, nur 2 auch geschlechtsreife Weibchen (6,0 x 0,18 mm). Ihre Ovarien waren mit 0,44 x 0,1 mm kleiner als bei den aus den Hamstern gewonnenen Schistosomen, im Uterus befanden sich höchstens 13 Eier.

Die Verteilung der Schistosomen in den Organsystemen Lunge, Leber mit Pfortader und Mesenterialgefäße untersuchte ich an den nicht perfundierten Versuchstieren. Der größte Teil der Trematoden (6 Wo p.i. zu 88%, 8 Wo p.i. zu 82%, 12 Wo p.i. zu 100% und 16 Wo p.i. zu 69%) befand sich beim Hamster zu allen Zeitpunkten der Infektion in den Venen der Leber und in der Pfortader (Abb. 3).

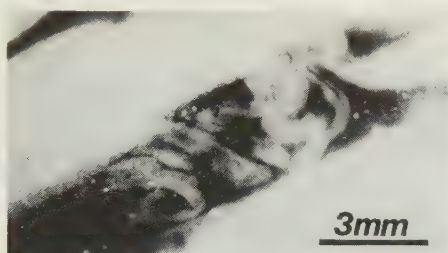


Abb. 3:

Schistosoma japonicum in der Pfortader von experimentell infizierten Hamstern

Es konnten aber auch geschlechtsreife Würmer in den Mesenterialvenen von Jejunum, Ileum, Colon und Caecum sowie vereinzelt in der Lunge gefunden werden (Tab. 6).

Gruppe	Lunge	Leber	Duodenum	Jejunum/Ileum	Caecum	Colon	Rectum	gesamt
I	0-0-0	21-17-12	0-0-2	3-1-1	0-0-0	0-0-0	0-0-0	57
II	7-7-1	148-50-5	0-0-0	7-2-0	2-0-0	12-8-0	0-0-0	249
III	0-0-0	17-7-34	0-0-0	0-0-0	0-0-0	0-0-0	0-0-0	58
IV	0-0-0	8-19-15	0-0-0	3-3-0	0-0-0	7-6-0	0-0-0	61

Tab. 6: Verteilung von Schistosoma japonicum nach 6, 8, 12 und 16 Wochen p.i. (Gruppe I - IV) in den Organen experimentell infizierter Hamster (0-0-undifferenziert)

Dagegen waren die Pärchenegel in der Ratte ausschließlich in der Leber und der Vena portae angesiedelt.

2. Schistosoma japonicum-Eier in den Organen

Anhand von je 5 reiskorngroßen Gewebeprobe von 10 Organen pro Tier wurden im Quetschpräparat Konzentration (+, ++, +++) und Reifegrad der Eier ermittelt. Dabei handelte es sich um noch unreife Eier mit granuliertem Inhalt (Abb. 4a), um reife Eier mit Mirazidium (Abb. 4b) sowie um abgestorbene, teilweise schon kalzifizierte Eier (Abb. 4c).

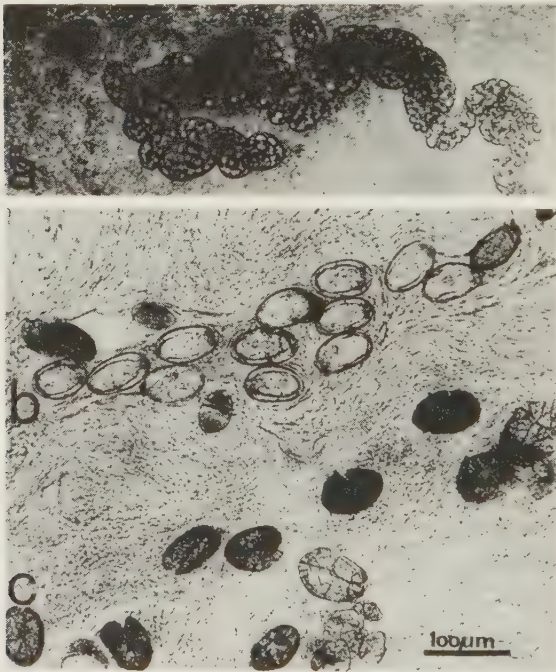


Abb. 4:

Eier von *Schistosoma japonicum* aus der Darmwand eines experimentell infizierten Hamsters

a = unreif

b = reif mit Mirazidium

c = abgestorben, kalzifiziert

Auf das Vorhandensein von Eiern wurden Gehirn, Niere, Milz, Lunge, Leber, Duodenum, Jejunum/Ileum, Caecum, Colon und Rectum untersucht. Nie konnten Eier in Gehirn und Niere nachgewiesen werden. Dagegen hatten 6 Hamster Eier in der Milz und 11 in der Lunge. Die Masse der Eier jedoch war in Leber und Darm zu finden.

In Versuchsgruppe I fanden sich nur bei 3 Hamstern wenige Eier in Leber, Duodenum, Colon und Rectum (Tab. 7).

Versuchs- gruppe	Milz	Lunge	Leber	Duo- denum	Jejunum/ Ileum	Caecum	Colon	Rectum	
I	1	0	0	+	+	0	0	+	0/+
	2			78	83			31	
	3			22	17			68	
	4			0	0			1	
II	1	0/+	+	++	++	+	+	++	+
	2		81	49	72	55	71	57	56
	3		13	32	27	41	25	37	36
	4		6	19	1	4	4	6	8
III	1	0/+	+	++	++	+	+	++	+ / ++
	2		7	6	41	14	26	27	24
	3		13	11	43	63	30	20	12
	4		80	83	16	23	44	53	64
IV	1	0/+	+	+ / ++	+ / ++	+	+	+++	+
	2	30	10	2	19	24	37	22	30
	3	47	48	5	31	21	14	16	12
	4	23	42	93	50	55	49	62	58

Tab. 7: Konzentration und Reifegrad von *Schistosoma japonicum*-Eiern in Organen experimentell infizierter Hamster 6, 8, 12 und 16 Wochen p.i. (Gruppe I - IV)

1 = Eidichte (+ = bis 50 in wenigen, ++ = 50 - 100 in mehreren, +++ = mehr als 100 Eier in vielen Blickfeldern bei 40-facher Vergrößerung)

2 = unreife Eier (%)

3 = reife Eier (%)

4 = abgestorbene Eier (%)

Bei einem dieser Tiere konnten 2 Eier im Dickdarminhalt nachgewiesen werden. Während ich in Leber und Duodenum zum größten Teil noch unreife Eier fand, waren sie im Colon überwiegend reif oder vereinzelt schon abgestorben. Pathologisch-anatomische Veränderungen fielen an den Organen nicht auf.

Die infizierten Hamster der Gruppe II hatten in der Regel geschwollene, mit Granulomen durchsetzte Lebern sowie einzelne Granulome in Duodenum, Jejunum und Colon. Auch eine geringgradige Milzschwellung fiel auf. Eier waren, ausgenommen Gehirn und Niere, in allen Organen, in überwiegender Zahl in Leber und Darmwand nachweisbar. Allgemein überwogen unreife Eier in Lunge, Duodenum und Caecum zu über 70% und in der Leber und den übrigen Darmteilen zu 50 - 60%. In Jejunum/Ileum, Colon und Rectum übertraf der Anteil der reifen Eier den in der Leber, wo sich besonders viele abgestorbene Eier befanden (Tab. 7). Bei den Hamstern, deren Darminhalt auf Eier untersucht wurde, konnten im Dickdarm mehr Eier als im Dünndarm nachgewiesen werden.

Bei den meisten der von adulten Schistosomen befallenen Hamstern, die am 86. - 93. Infektionstag seziiert wurden, wies die Leber narbige Bindegewebszüge und eine unregelmäßige Oberfläche auf. In der Darmwand waren einzelne Eigranulome erkennbar; teilweise führte die starke Granulombildung an der Colonschleife zu einer erheblichen Wandverdickung. In der Regel lag ferner eine Milzschwellung vor. Mikroskopisch konnten Entzündungsherde um einzelne abgestorbene Eier vor allem in Leber, Milz und Lunge beobachtet werden (Abb. 5).

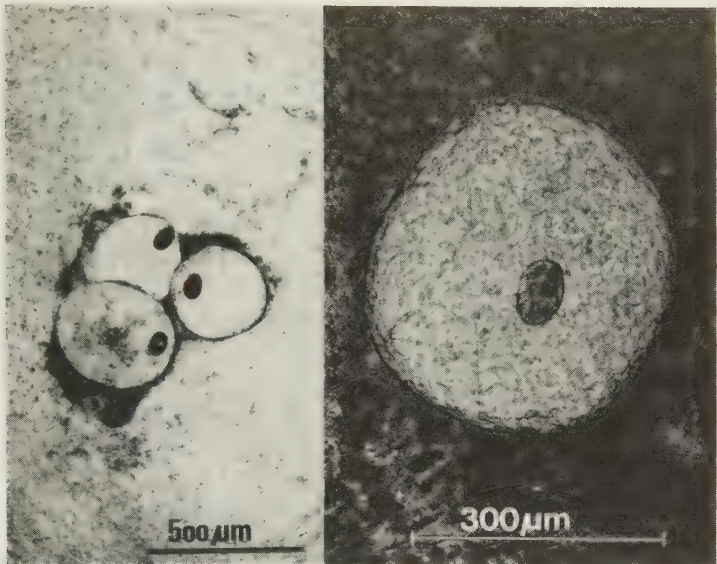


Abb. 5:

Entzündungsherde um abgestorbene Eier von *Schistosoma japonicum* im Lebergewebe eines experimentell infizierten Hamsters

In Lunge und Leber der Tiere der Versuchsgruppe III war der Anteil der abgestorbenen Eier mit etwa 80% besonders hoch. Im Dünndarm fanden sich dagegen reife Eier zu 40 - 60% (Tab. 7).

Die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Hamstern der Gruppe IV glichen im wesentlichen denen der Gruppe III. Abgestorbene Eier waren meist von Entzündungsherden umgeben. Teilweise waren Areale großer Eidichte zu erkennen, in denen die Struktur der Eier fast vollständig verloren gegangen war. Es überwog der Anteil abgestorbener

Eier mit über 90% in der Leber, während er im Darm 50 - 60% betrug (Tab. 7). Bei einem Hamster, der 24 Wochen p.i. untersucht wurde, hatte sich der Anteil der abgestorbenen Eier weiter erhöht. Es waren aber immer noch unreife und reife Eier nachzuweisen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß beim Hamster über den gesamten Untersuchungszeitraum hin Leber, Duodenum und besonders das Colon die am stärksten betroffenen Organe sind.

Im Gegensatz zu den stark befallenen Hamstern konnte ich nur bei 1 Ratte, die 14 Wochen p.i. seziert wurde, Eier nachweisen. Sie befanden sich ausschließlich in der Leber zusammen mit fast allen isolierten Würmern in einem kleinen bindegewebig verhärteten Bereich und waren zu 14% unreif, zu 3% reif und 83% abgestorben. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die verminderte Entwicklungsmöglichkeit von *Schistosoma japonicum* in Laborratten.

3. Koproskopischer Nachweis von Schistosoma japonicum-Eiern im Hamster (Vergleich von Sedimentation, Kato- und M.I.F.C.-Technik)

Um die Zuverlässigkeit verschiedener koproskopischer Nachweismethoden beurteilen zu können, verglich ich an insgesamt 29 Versuchstieren das konventionelle Sedimentations-Siebe-Verfahren mit dem Kato-Ausstrich und der Merthiolate-Iodine-Formaldehyde-Concentration-Technik. Wie sich in Vorversuchen gezeigt hatte, war Originalkot für die Kato-Technik aufgrund der groben Bestandteile ungeeignet. Deshalb strich ich den Kot zunächst durch ein Nylonnetz. 20 - 30 mg pro Ausstrich erwiesen sich für die Beurteilung am günstigsten. Die transparent erscheinenden Eier hoben sich gut gegen den blaugrünen Hintergrund mit den pflanzlichen Bestandteilen des Kotes ab (Abb. 6).

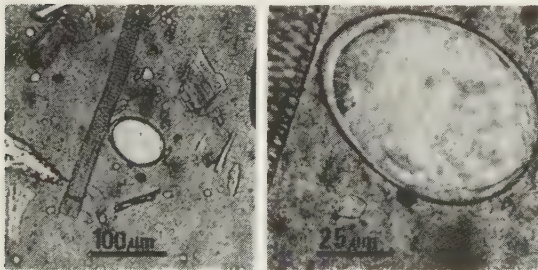


Abb.6:

Ei von *Schistosoma japonicum* im Kato-Ausstrich

Von den 29 untersuchten Hamstern konnten 17 als Ausscheider ermittelt werden. Bei den restlichen 12 Tieren konnten mit keinem der 3 Verfahren Eier nachgewiesen werden. Bei der Sektion zeigte sich, daß 2 dieser negativen Tiere tatsächlich nicht infiziert waren, 7 enthielten unreife Würmer. Bei den übrigen 3 der koproskopisch negativen Hamster konnten Würmer und Eier in den Organen nachgewiesen werden.

Die Präpatenz wurde an 14 Hamstern ermittelt. Sie wurde als abgelaufen betrachtet, sobald mit einer der 3 parallel durchgeführten Methoden Eier nachgewiesen werden konnten. Nach durchschnittlich 54 Tagen p.i. (44 - 70 Tage) erschienen erstmals Eier im Kot (Abb. 7).

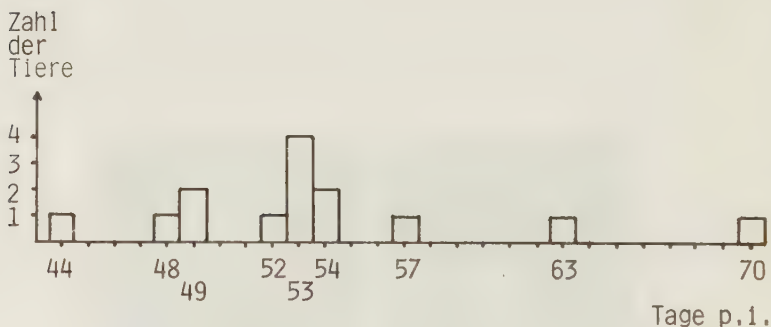


Abb. 7: Unterschiedliche Präpatenz bei 14 von *Schistosoma japonicum* befallenen Hamstern

Die Bewertung der 3 Nachweisverfahren erfolgte bezüglich ihrer Sensibilität und der quantitativen Erfassung der Eizahlen. Bei der Sensibilität, zunächst bezogen auf die Ermittlung der Präpatenz, ergaben sich beträchtliche Unterschiede.

Die Sedimentation erfaßte zu 100%, die Kato-Technik zu 79% und die M.I.F.C.-Technik zu 71% den Tag der ersten Eiausscheidung bei den 14.Versuchstieren (Tab. 8).

S+K+M	S+K	S+M	K+M	S	K	M
8	3	2	0	1	0	0

Tab. 8: Anzahl der Hamster, bei denen die Präpatenz für *Schistosoma japonicum* mit der Sedimentation (S), der Kato- (K) oder M.I.F.C. (M)-Methode nachgewiesen wurde

Beim Vergleich von 69 positiven Kotproben der Ausscheider bestätigten sich diese Differenzen in der Sensibilität. Hier wurden durch die Sedimentation in 96%, die Kato-Technik in 90% und die M.I.F.C.-Technik in 80% aller Fälle Eier nachgewiesen (Tab. 9).

S+K+M	S+K	S+M	K+M	S	K	M
52	8	2	0	4	2	1

Tab. 9: Anzahl der Kotproben von Hamstern, in denen mit der Sedimentation (S), der Kato- (K) oder M.I.F.C. (M)-Methode *Schistosoma japonicum*-Eier nachgewiesen wurden

Die Sedimentation war den anderen Verfahren überlegen. Mit 90% erreichte allerdings auch die Kato-Technik eine gute Treffsicherheit; zudem ist sie eine einfach und rasch durchzuführende Methode. Dagegen war das M.I.F.C.-Verfahren mit Abstand am wenigsten sensibel.

Bei quantitativen Untersuchungen konnte nur Sedimentation und M.I.F.C. direkt miteinander verglichen werden, da hier im Gegensatz zur Kato-Technik Originalkot verwendet wird. Es zeigte sich, daß die M.I.F.C.-Methode erheblich weniger Eier, gemessen in Eier pro Gramm Kot (EpG), erfaßte als die Sedimentation. Je höher die EpG-Werte lagen, desto weiter klappte das Verhältnis auseinander (durchschnittlich um das 6-fache); dagegen unterschieden sich bei geringen Eizahlen die beiden Verfahren häufig nur um das 1 - 3-fache. Ihren höchsten Wert erreichte die Sedimentation mit 3155 EpG; gleichzeitig zeigte die M.I.F.C.-Technik mit nur 540 EpG ihren Maximalwert. Die Sedimentation ist also in der quantitativen Erfassung der ausgeschiedenen Eier im Vergleich zur M.I.F.C.-Technik wesentlich genauer. Man muß annehmen, daß bei den verschiedenen Zwischenschritten der M.I.F.C.-Technik ein Teil der Eier verlorengeht. Erwartungsgemäß ergaben sich bei der Kato-Technik im allgemeinen die höchsten Eizahlen, was sich auf die Konzentrierung des Kotes durch Beseitigung der groben Bestandteile zurückführen läßt. Mehrmals wurden bei guten Ausscheidern 4000 bis fast 5000 Eier pro Gramm konzentrierter Kot (EpG_k) nachgewiesen.

Gemeinsam aber unterstrichen alle 3 Methoden den Trend des Verlaufs der Eiausscheidung. Dieser wurde bei 9 Hamstern nach Ablauf der Präpatenz bis zum jeweiligen Sektionstermin wöchentlich kontrolliert. Mit Ausnahme des Hamsters IV-2, der nur zwischen 7 und 10 Wochen p.i. wenige Eier im Kot ausschied (Höchstwerte: Sed. 12 EpG; M.I.F.C. 11 EpG; Kato 167 EpG_k), waren bei allen Tieren bis zur Tötung Eier im Kot nachweisbar; dabei wies allerdings die Anzahl der ausgeschiedenen Eier erhebliche individuelle Unterschiede auf.

Der Verlauf der Eiausscheidung war nicht kontinuierlich, sondern zeigte in der Regel 2 Maxima (Abb. 8). Im Durchschnitt stieg die Ausscheidung bis zur 3. Woche auf 750 EpG (Sed.) an, fiel dann leicht ab und erreichte in der 6. Woche einen weiteren Höhepunkt von 770 EpG (Sed.), um danach wiederum abzusinken.

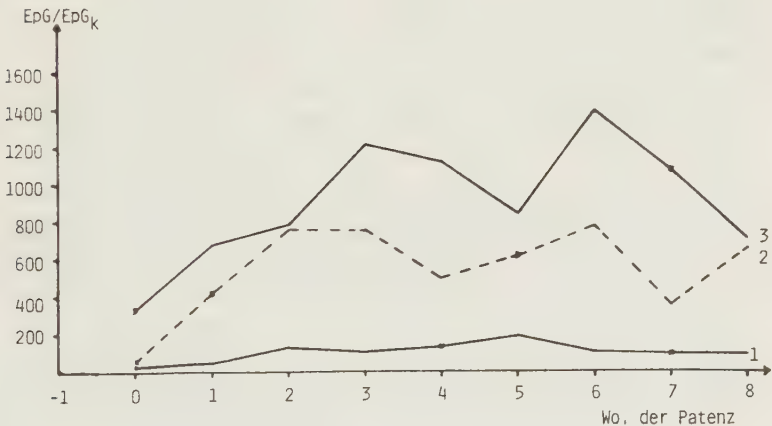


Abb. 8: Durchschnittlicher Verlauf der Ausscheidung von *Schistosoma japonicum*-Eiern bei 9 Hamstern (1 = M.I.F.C.; 2 : Sedimentation; 3 = Kato; EpG = Eier pro Gramm Kot; EpG_k = Eier pro Gramm konzentrierter Kot)

Bei einem Hamster konnte der Verlauf der Eiausscheidung bis zur 24. Woche p.i. verfolgt und dabei der allgemeine Trend bestätigt werden (Abb. 9).

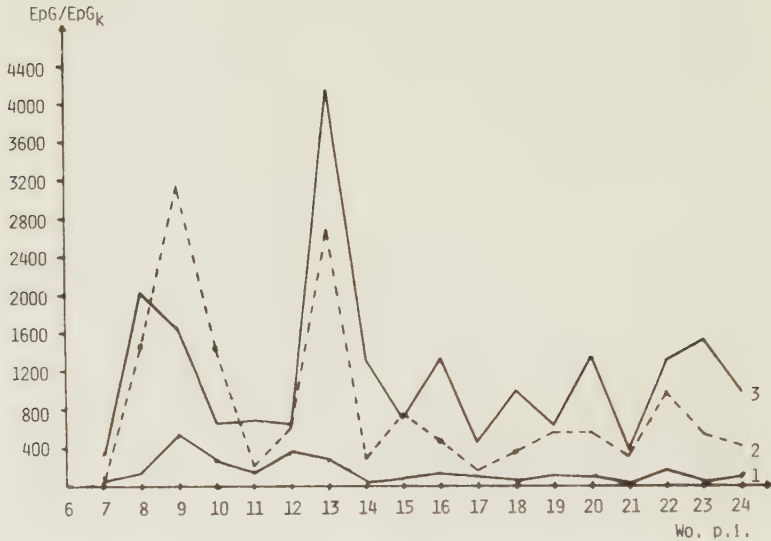


Abb. 9: Verlauf der Ausscheidung von *Schistosoma japonicum*-Eiern bei einem experimentell infizierten Hamster (1 = M.I.F.C.; 2 = Sedimentation; 3 = Kato; EpG = Eier pro Gramm Kot; EpG_k = Eier pro Gramm konzentrierter Kot)

Höhepunkte der Ausscheidung wurden in der 9. Woche p.i. (= 2. Woche der Patenz) mit 3155 EpG (Sed.) und in der 13. Woche mit 2696 EpG (Sed.) erreicht. In den folgenden Wochen bis zur Sektion fiel die Ausscheidung auf ein niedrigeres Niveau zurück und schwankte im Bereich zwischen 200 und 1000 EpG (Sed.).

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Nach meinen Untersuchungen ist die Anzahl der gefundenen Schistosomen stark vom Sektionszeitpunkt abhängig. Im frühen Stadium der Infektion (6 Wochen) wurden nur durchschnittlich 13,8% der Zerkarien als Schistosomen wiedergefunden, 8 Wochen p.i. dagegen waren es 37,0%. Ab der 12. Woche wurden beträchtlich weniger Würmer vorgefunden; nach 16 Wochen waren es nur noch 8,6% der applizierten Zerkarien. Auch YI-HSÜN (1963) stellte bei einigen der von ihm untersuchten Haus- und Labortiere ab der 10. - 15. Woche eine Abnahme der Entwicklungsraten von *Schistosoma japonicum* fest. WARREN und PETERS (1967) fanden nach 16 Wochen bei Ratten keine *Schistosoma mansoni* mehr; bei Hamstern und Mäusen war kein Absinken erkennbar.

6 Wochen p.i. waren sicher noch nicht alle Schistosomula in die Mesenterial- und Pfortadergefäße gelangt. So verblieben nach CLEGG (1965) Schistosomula unterschiedlich lange auch in der Lunge. Später war ein Teil der Schistosomen vermutlich bereits abgestorben. In Hamster IV-2 z.B. fand ich nur abgestorbene und verkalkte Eier in Lunge, Leber und Darm. Da die Eiausscheidung im Kot nach der 10. Woche aufgehört hatte, waren die Würmer vermutlich um diese Zeit abgestorben.

Aufgrund dieser Abhängigkeit der Wurmbelastung von der Dauer der Infektion ist es sinnvoll, nur die zu entsprechenden Zeiten ermittelten Infektionsraten miteinander zu vergleichen. CROSS (1976) fand nach 6 Wochen in Hamstern 8 - 64% des indonesischen Stammes von *Schistosoma japonicum* wieder. MOORE und SANDGROUND (1956) ermittelten mit dem Formosastamm ca. 9 Wochen p.i. eine Angehensrate von 46,4% bei Hamstern. Die im Vergleich zu meinen Ergebnissen höheren Infektionsraten lassen sich wohl mit den anderen geographischen Stämmen erklären; außerdem verblieben die Tiere geschoren bis zu 1 Stunde im Infektionsbad. Auf eine Rasur verzichtete ich, um möglichst natürliche Infektionsbedingungen zu schaffen.

In 3 Hamstern entwickelte sich *Schistosoma japonicum* nicht. Da die Infektionsmethode und die Zerkarienquelle nicht von der von erfolgreich infizierten Hamstern abwich, ist die Ursache in individuellen Gegebenheiten des Wirtstieres zu suchen. Die Schwankungen der Angehensrate bei Hamstern derselben Gruppe, die auch CROSS (1976) beobachtete (8 - 64%), sprechen für eine natürliche, vielleicht hormonell bedingte (KNOPF und SOLIMAN, 1980) Resistenz einzelner Tiere.

In den im Wasserbad infizierten Ratten fand ich durchschnittlich nur 2,2% der Zerkarien als *Schistosomen* wieder. Damit stellt sich die Ratte im Gegensatz zum Hamster als wenig geeigneter Wirt dar. YI-HSÜN (1963) zählt ebenfalls die Albinoratte zu den für *Schistosoma japonicum* am wenigsten empfänglichen Tierarten. Auch für *Schistosoma mansoni* konnten MOORE, YOLLES und MELENEY (1949) eine Entwicklungsrate von nur 2,3% ermitteln. Eine Ursache für das geringe Angehen ist möglicherweise die Beschaffenheit der Haut. Nach CLEGG und SMITHERS (1968) stellt sie eine erhebliche Barriere für Zerkarien dar. Bei Ratten starben die Hälfte, bei Mäusen ein Drittel und bei Hamstern ein Zehntel der Zerkarien von *Schistosoma mansoni* bereits in der Anfangsphase der Penetration.

22 und 23 Tage p.i. fand ich in Lebern gestorbener Hamster 1-2 mm lange *Schistosomula*, deren Gabeldarm sich bereits zu einem kurzen Blindsack vereinigt hatte; somit entsprachen sie dem "stage of organogeny", wie es CLEGG (1965) für *Schistosoma mansoni* darstellte. Ein 4 mm langes Jugendstadium konnte aufgrund des sich andeutenden Ovars bereits dem "stage of gametogeny" zugeordnet werden. Schon frühzeitig macht sich also ein unterschiedlicher Grad der Entwicklung sogar im selben Tier bemerkbar. In der Gruppe I lagen 6 Wochen p.i. neben geschlechtsreifen *Schistosomen* in 3 Hamstern vorwiegend unreife Männchen und Weibchen vor. Nach CLEGG (1965) beginnt das

Wachstum (Zellteilung) von *Schistosoma mansoni* erst in der Leber; in der Lunge tritt lediglich eine Streckung des Körpers ein. Schistosomen haben einen hohen Bedarf an Glucose (MALEK, 1980) und nehmen in der Regel erst in der Leber rote Blutzellen auf (CLEGG, 1965). 8 Wochen p.i. waren die meisten der Pärchenegel geschlechtsreif. In Gruppe III und IV fanden sich viele nicht voll entwickelte Formen. MOORE und SANDGROUND (1956), die noch 3 Wochen nach Ablauf der Präpatenz in mehreren Hamstern mehr als 50% unreife Würmer feststellten, führen dies auf die fehlende Paarung zurück.

Die geschlechtsreifen Schistosomen erreichten im Hamster Durchschnittsgrößen von 12 x 0,25 mm (♀) und 10,7 x 0,63 mm (♂), in der Ratte von nur 6,0 x 0,18 mm (♀) und 7,3 x 0,66 mm (♂). Auch nach CROSS (1976) sind Männchen und Weibchen des indonesischen Stammes in Hamstern 13,6 und 9,6 mm, in Wistar-ratten dagegen nur 6,5 und 5,8 mm lang. Wie in meinen Untersuchungen waren auch bei YI-HSÜN (1963) in Albinoratten die Weibchen kürzer als die Männchen.

Die Größe der Ovarien weiblicher Schistosomen aus Hamstern entsprach derjenigen aus Hund, Ziege, Schaf und Schwein (YI-HSÜN, 1963), wogegen sie in Schistosomen aus Ratten deutlich geringer war. Entsprechend den gut entwickelten Ovarien fand ich im Uterus der Schistosomen aus Hamstern bis zu 300 Eier; somit kann die Fruchtbarkeit von *Schistosoma japonicum* im Hamster durchaus mit der in der Maus, die allgemein als guter Endwirt gilt, verglichen werden. PESIGAN und Mitarb. (1958) berichten von bis zu 432, YI-HSÜN (1963) von durchschnittlich 137 Eiern bei der Maus. Ich fand dagegen in der Ratte Weibchen mit maximal 13 Eiern; YI-HSÜN (1963) berichtet von durchschnittlich 6,5 Eiern.

Ich stellte im gesamten Darmbereich der Hamster massenhaft Eier fest, obwohl die Schistosomen sich vorwiegend in Leber und Pfortader aufhielten. Vermutlich wandern die Pärchen nur zur Eiablage in die Mesenterialgefäße, bleiben dort aber nicht und lassen sich möglicherweise mit dem Blutstrom wieder zurücktreiben. Da ich im Mesenterialbereich nahezu nur geschlechtsreife Schistosomen fand, dient die Wanderung wohl nur der Eiablage. Nach HSÜ und HSÜ (1960b) zieht ein Pärchen von einem Einzugsgebiet der Pfortader zum nächsten; er fand nämlich bei Infektionen von Mäusen mit nur 1 Pärchen schon 5 Tage nach Ablauf der Präpatenz in vielen Organen Eier. 2 Hamster beherbergten neben unreifen Formen gleichzeitig einige geschlechtsreife Schistosomen in der Lunge; es können also auch in diesem möglicherweise vom Nahrungsangebot her ungünstigen Milieu *Schistosoma japonicum* einzeln heranreifen. Vermutlich sind diese dort als Schistosomula auf dem Weg von der Haut zu den Mesenterialvenen hängengeblieben. Diese Ansicht vertreten auch OSHIMA und Mitarb. (1978), die geschlechtsreife Schistosomen in den Lungen von Feldratten fanden. Ferner wiesen LICHTENBERG und Mitarb. (1971) *Schistosoma japonicum* in den Lungen experimentell infizierter Schimpansen nach. Im Gegensatz zu OSHIMA und Mitarb. (1978) konnte ich in den Lungen von Ratten keine Würmer nachweisen. Die in dieser Wirtstierart gefundenen Schistosomen waren ausschließlich in der Pfortader und deren Aufzweigungen lokalisiert.

Die überwiegende Zahl der Eier fand sich beim Hamster in Leber und Darmwand; bei einigen Versuchstieren nur konnte ich Eier auch in Milz und Lunge nachweisen. In die Milz sind die Eier vermutlich retrograd auf venösem Wege gelangt. In der Lunge traten sie meist einzeln, bei Vorhandensein geschlechtsreifer Schistosomen auch in Nestern auf. Das deutet

darauf hin, daß die Eier die Lunge als Emboli über Leber und rechtes Herz erreichten oder aber erst dort von Weibchen abgelegt wurden. Weder bei Hamstern noch bei Ratten konnte ich Eier im Gehirn nachweisen. Dagegen beschrieben ARIIZUMI (1963) *Schistosoma japonicum*-Eier im Gehirn des Menschen, LICHTENBERG und Mitarb. (1971) bei Schimpansen, CHEEVER, DUVALL und MINKER (1980a) bei Kaninchen sowie KAMIYA und Mitarb. (1980) bei Feldratten.

Die Verteilung der Eier in den einzelnen Organen änderte sich während der Infektion nicht grundlegend, sie wurde lediglich offensichtlicher. 6 Wochen p.i. enthielten Leber, Duodenum, Colon und Rectum nur wenig Eier; dies ist der noch geringen Zahl eiproduzierender Weibchen zuzuschreiben. Die Eikonzentration stieg dann rasch an und verlagerte sich 16 Wochen p.i. auf das Colon. Dies stellten bereits MOORE und SANDGROUND (1956) sowie HSÜ und HSÜ (1960b) beim Hamster fest; dagegen war bei der Maus vor allem der Dünndarm betroffen.

Erwartungsgemäß fanden sich bis zur 8. Woche p.i. in allen betroffenen Organen hauptsächlich frisch abgelegte, unreife Eier. Die Weibchen befinden sich in der Anfangsphase ihrer Eiproduktion, die sich in den ersten 2 Wochen ständig steigert (PESIGAN und Mitarb., 1958). Schon in der 6. Woche ist der Anteil vollentwickelter Eier beträchtlich; unter Berücksichtigung einer Reifezeit von etwa 10 Tagen (VOGEL, 1942) kann mit dem Beginn der Eiablage ab der 4./5. Woche gerechnet werden. Der ständig zunehmende Anteil abgestorbener und kalzifizierter Eier beim Hamster ist Ausdruck einer Anhäufung in den Organen. Nach CHEEVER und POWERS (1971) kam es beim Rhesusaffen zu einem schnelleren Abbau von *Schistosoma mansoni*-Eiern als bei Maus, Hamster und

Ratte und damit nicht zu einer fortschreitenden Anreicherung. Aber auch in Hamstern konnte ich mikroskopisch in der Leber eine Vielzahl von strukturlosen Eiresten feststellen.

Erstmals traten pathologisch-anatomische Veränderungen an Organen 8 Wochen p.i. auf. Die Lebern waren geschwollen und mit Eigranulomen durchsetzt. Auch in der Darmwand, vor allem im Bereich des Colons, traten Granulome auf. Die Lebervergrößerung war nach MOORE und WARREN (1967) sowie nach LICHTENBERG, ERICKSON und SADUN (1973) bei Infektionen mit *Schistosoma japonicum* ausgeprägter als mit *S.mansoni*. 12 Wochen p.i. machten die Lebern einen zunehmend zirrhotischen Eindruck; Bindegewebsnarben durchzogen das Gewebe und Granulome wurden seltener. Ab der 16. Woche erschienen die Organe geschrumpft und knotig; dadurch waren die Suche und Isolierung von Würmern aus der Leber erschwert. Ähnliche Leberfibrosen beschrieb YI-HSÜN (1963) beim Kaninchen 15 Wochen p.i.. Ebenfalls ab der 12. Woche fiel an der Colonschleife eine extreme Granulombildung mit bindegewebiger Induration auf. Das Colon ist das beim Hamster am stärksten betroffene Organ. Leberzirrhose und Granulome an der Colonschleife bei Hamstern wurden auch von KOJIMA (1970) beschrieben.

Mikroskopisch beobachtete ich hauptsächlich um einzelne, abgestorbene Eier helle, deutlich von der Umgebung abgesetzte Entzündungsherde. Die zelluläre Zusammensetzung solcher Herde wurde von mehreren Autoren untersucht. LICHTENBERG, ERICKSON und SADUN (1973) fanden in *Schistosoma japonicum*-Eigranulomen anfangs Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Eosinophile und/oder Neutrophile; am Ende des Prozesses wanderten vornehmlich Fibroblasten ein. Humorale

Abwehrmechanismen hatten LICHTENBERG und Mitarb. (1971) nach Untersuchung von *S.japonicum*-Eigranulomen bei Schimpansen vermutet. Beim Vergleich von *S.japonicum*- und *S.mansoni*-Eigranulomen in Mäusen fanden WARREN und DOMINGO (1970) weniger polymorphkernige Leukozyten und Makrophagen, dafür mehr lymphozytenähnliche Zellen in den *Japonicum*granulomen. Während sie die Reaktion bei *Schistosoma mansoni* als Allergie vom Spättyp bezeichneten, hielten sie die Entzündung bei *Schistosoma japonicum* für ein Fremdkörpergranulom. WARREN, GROVE und PELLEY (1978) wiesen bei infizierten Mäusen präzipitierende Antikörper schon ab der 7. Woche p.i.nach. Auch beim Kaninchen enthielten frische *Schistosoma japonicum*-Eigranulome sehr viele Lymphozyten und Plasmazellen (CHEEVER und Mitarb., 1980b).

Daß im Infektionsgeschehen bei der Ratte Abwehrvorgänge eine große Rolle spielen, wurde am Beispiel desjenigen Tieres deutlich, bei dem ich Eier in der Leber fand. Ihr Vorkommen beschränkte sich auf einen kleinen Bezirk, in dem auch die geschlechtsreifen Würmer enthalten waren und der sich durch eine starke Fibrotisierung auszeichnete. OSHIMA und Mitarb. (1978) beobachteten in den Lungen von Feldratten ebenfalls eine starke Gewebszubildung um geschlechtsreife Würmer und ihre Eier. Möglicherweise werden die Pärchenegel auf diese Weise daran gehindert, ihre Eier an vielen verschiedenen Orten abzulegen.

Meine Untersuchungen haben ergeben, daß der Hamster für die Aufrechterhaltung des Lebenszyklus von *Schistosoma japonicum* im Labor ein geeignetes Wirtstier darstellt. Er garantiert einen ausreichenden Befall mit adulten Schistosomen, die sowohl zur Antigenherstellung Verwendung finden als auch

weiterführenden Untersuchungen des Parasiten dienen können. Ferner erlangen die weiblichen Schistosomen eine hohe Fruchtbarkeit; dies führt zu einem starken Befall der Organe mit Eiern.

Die Ratte ist ein schlechter Wirt für *Schistosoma japonicum*. Ihre erwiesene Bedeutung im epidemiologischen Geschehen (CABRERA, 1976; OSHIMA und Mitarb., 1978; KAMIYA und Mitarb., 1980) muß im Zusammenhang mit ihrer starken Verbreitung, hohen Vermehrungsrate und der ununterbrochenen Exposition im Infektionsmilieu gesehen werden.

Für epidemiologische Untersuchungen in *Schistosoma japonicum*-Gebieten kann der Einachweis das Tierreservoir erfassen. Neben der Vorkommensrate der Infektion in der Population und der Schlupffähigkeit der Mirazidien geht die Eiausscheidung in die Berechnung des relativen Transmissionsindex ein (PESIGAN und Mitarb., 1958). Oft sind verschiedene Angaben über die Eiausscheidung nicht miteinander vergleichbar, weil unterschiedliche koproskopische Nachweismethoden verwendet wurden. Daher sollten in meiner Arbeit mehrere, aus der Literatur bekannte Methoden auf ihre Aussagekraft hin vergleichend überprüft werden.

Die Eiausscheidung begann bei den meisten Hamstern 48 - 54 Tage p.i.; vereinzelte Werte von bis zu 70 Tagen unterstreichen die Bedeutung individueller Unterschiede. HSÜ und HSÜ (1958) ermittelten mit dem Sedimentationsverfahren für den auch von mir verwendeten Chinastamm eine Präpatenz von 42,3 Tagen im Hamster. V.SCHUMANN (1983) infizierte Zwergziegen mit Zerkarienmaterial, das nach Stamm und Herkunft mit meinem identisch war, und ermittelte eine Präpatenz zwischen 40 und 60 Tagen.

Bei der Bewertung der 3 Nachweisverfahren Sedimentation, Kato- und M.I.F.C.-Technik stellte sich die Sedimentation als die zuverlässigste Methode in Hinsicht auf Sensibilität und Quantität dar. Sie erfaßte bei allen untersuchten Hamstern den Tag der ersten Eiausscheidung sowie zu 96% alle positiven Kotproben. Auch die Kato-Technik erwies sich in meinen Untersuchungen als sichere Methode. Sie erfaßte 90% der positiven Kotproben. Mit 2 oder 3 Kotausstrichen je Probe kann dieses Ergebnis möglicherweise noch verbessert werden. Auch wenn ich den Kato-Ausstrich mit gesiebttem Kot durchführte, war der Untersuchungsmaterialverbrauch im Vergleich zur Sedimentation gering. Außerdem eignet sich diese Methode für Felduntersuchungen. Auch KATZ, COELHO und PELLEGRINO (1970) sowie KOMIYA und KOBAYASHI (1966) empfahlen die Kato-Technik aufgrund ihrer Einfachheit, hohen Sensibilität und Genauigkeit für epidemiologische Untersuchungen.

Am wenigsten sensibel war die M.I.F.C.-Technik. Zwar wies sie noch in 80% aller Fälle Eier in positiven Kotproben nach, doch erfaßte sie nur zu 71% den Tag der ersten Eiausscheidung. Außerdem stellte sie das im Vergleich zu den beiden anderen Methoden an Laborbedarf aufwendigste Verfahren dar.

Die koproskopische Untersuchung dient nicht nur der Diagnosestellung, sondern soll auch Aufschluß über die Befallsstärke eines Wirtes geben. Hinsichtlich der quantitativen Auswertung verglich ich die M.I.F.C.-Technik mit der Sedimentation. Dabei ergaben sich krasse Unterschiede. Die Sedimentation zeigte im Durchschnitt bis zu 6 mal mehr Eier/g Kot an als die M.I.F.C.-Technik. Ich führe das auf den Verlust von Eiern bei den Zwischenschritten dieser

Methode zurück. GOEDBLOED, LIGTHART und DE ROEVERBONNET (1970) stellten beispielsweise fest, daß 11% der Eier in der Kotdetritusschicht verblieben. PESIGAN und Mitarb. (1958) wiederum hielten die M.I.F.C.-Technik trotz des Nachteils eines größeren Laboraufwandes bei epidemiologischen Untersuchungen für nützlich.

Da ich für die Kato-Technik gesiebten Kot verwendete, lagen die Eizahlen im allgemeinen höher als bei der Sedimentation. Nach KNIGHT und Mitarb. (1976) übertrafen die EpG-Werte von gesiebttem menschlichen Stuhl diejenigen von Originalstuhl um 38%. Obwohl sich durch diese Aufbereitung des Kotes Schwierigkeiten beim Vergleich mit anderen Methoden ergeben, ist die Kato-Technik auch für die quantitative Diagnose der Eiausscheidung als zuverlässig anzusehen. Um zeitaufwendiges Abwiegen zu vermeiden, werden auch Methoden zur gleichmäßigen Aufbringung von Kot auf Objektträger beschrieben, z.B. mit Hilfe einer kalibrierten Spritze (LAYRISSE, MARTINEZ und FERRER, 1969). Die quantitative Brauchbarkeit der Kato-Technik bestätigten auch MARTIN und BEAVER (1968) an menschlichen Stuhlproben.

Zusammenfassend betrachtet erwies sich die Sedimentation als das für Hamsterkot sicherste und genaueste koproskopische Nachweisverfahren; doch bot sich die Kato-Technik aufgrund ihrer leichten Durchführbarkeit und gleichfalls guten Sensibilität als Methode der Wahl an. Dagegen brachte die M.I.F.C.-Technik in meinen Untersuchungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Ihr Vorteil liegt allerdings darin, daß durch ihre konservierenden Eigenschaften Kotproben bei Bedarf längere Zeit aufbewahrt werden können.

Der Verlauf der Eiausscheidung beim Hamster konnte mit allen 3 Methoden erarbeitet werden. Die Ausscheidung wies 2 Höhepunkte auf. Bis zur 3. Woche der Patenz kam es zu einem Anstieg auf durchschnittlich 750 EpG (Sed.); dies ist durch die allmählich zunehmende Zahl geschlechtsreifer Weibchen mit sich steigernder Eiproduktion zu erklären. Ein 2. Höhepunkt wurde in der 6. Woche mit 770 EpG (Sed.) erreicht. YI-HSÜN (1963) fand die höchste Eiausscheidung im frischen Stadium der Infektion.

Ab der 15. Woche p.i. (= 8. Woche der Patenz) ging die Eiausscheidung zurück; zu diesem Zeitpunkt hatte die Anzahl der im Hamster gefundenen Würmer deutlich abgenommen. CHEEVER, DUVALL und MINKER (1980a) vermuteten, daß die erhöhte Sterblichkeit der Würmer und ihre verminderte Eiablage weniger auf ihr Alter als auf eine Immunantwort des Wirtes zurückzuführen sind.

Nicht immer kann die Diagnose mit koproskopischen Methoden gestellt werden. Bei 3 Hamstern konnten keine Eier im Kot nachgewiesen werden, obwohl sie geschlechtsreife Würmer und Eier in den Organen enthielten. Da *Schistosoma japonicum* seine Eier nicht einzeln, sondern in größeren Gruppen ablegt, kommt es nach MOORE und SANDGROUND (1956) zu Fluktuationen in der täglichen Eiausscheidung. Die Eier werden möglicherweise nicht gleichmäßig im Darminhalt verteilt; so ist es denkbar, daß sie bei schwachen Infektionen der koproskopischen Diagnose entgehen. Außerdem muß man in Betracht ziehen, daß sie das Darmlumen tatsächlich nicht erreichen, sei es durch ihre entfernte Lage zum Lumen, sei es durch Abwehrmechanismen des Wirts. Um solche Fälle zu erfassen und Infektionen mit noch unreifen Schistosomen zu diagnostizieren, werden serologische Nachweisverfahren angewendet. Beim Hamster sind IFAT und ELISA zur Sicherung der Diagnose geeignet (GRUNDLER, 1982); im IFAT mit Zerkarienantigenen konnten 8 - 11 Tage p.i., im ELISA mit Adultenantigenen nach 8 Tagen Antikörper nachgewiesen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In 40 Hamstern und 14 Albinoratten wurden Angehensrate, Entwicklung und Verteilung des chinesischen Stammes von *Schistosoma japonicum* sowie Konzentration und Reifegrad der in den Organen abgelegten Eier zu verschiedenen Zeitpunkten der Infektion untersucht.

Im Hamster entwickelten sich 6 Wochen p.i. durchschnittlich 13,8%, 8 Wochen p.i. 37,0%, 12 Wochen p.i. 14,1% und 16 Wochen p.i. 8,6% der Parasiten. Die geschlechtsreifen Weibchen waren 12 x 0,25 mm, die Männchen 10,7 x 0,63 mm groß und besaßen voll entwickelte Fortpflanzungsorgane. Die meisten Würmer hielten sich in Leber und Pfortader auf. Im Colon wurden die meisten Eier abgelegt; dort kam es auch zu einer extremen Granulombildung.

In der Ratte betrug die Angehensrate durchschnittlich 2,2%. Die geschlechtsreifen Würmer waren 6,0 x 0,18 mm (♀) und 7,3 x 0,66 mm (♂) groß. Lediglich in einem Tier kam es zur Eiablage.

Die koproskopischen Nachweisverfahren Sedimentation, Kato- und M.I.F.C.-Technik wurden vergleichend an Hamsterkot überprüft. Als Präpatenz konnten durchschnittlich 54 Tage ermittelt werden. Mit der Sedimentation ließen sich in 96%, der Kato-Technik in 90% und mit der M.I.F.C.-Technik in 80% der positiven Kotproben Eier nachweisen. Die Zahl der pro Gramm Kot ermittelten Eier war in der Sedimentation wesentlich höher als bei der M.I.F.C.-Technik.

Raub, Christine: Development and diagnosis of *Schistosoma japonicum* (Katsurada, 1904) in hamster and rat

SUMMARY

Percentage worm recovery, development and distribution of the Chinese strain of *Schistosoma japonicum* in 40 hamsters and 14 albino rats as well as condition and concentration of eggs deposited in various organs were investigated.

Average percentage worm recovery from hamsters was 6 weeks p.i. 13,8%, 8 weeks p.i. 37,0%, 12 weeks p.i. 14,1% and 16 weeks p.i. 8,6%. Mature schistosomes showed fully developed sexual organs and a mean size of 12 x 0,25 mm (females) and 10,7 x 0,63 mm (males). Most of the flukes were located in the liver and the portal vein. The deposition of eggs took place mainly in the colon where a severe granuloma formation could be observed.

Average percentage worm recovery from rats was 2,2%. The mature flukes measured 6,0 x 0,18 mm (females) and 7,3 x 0,66 mm (males) on average. In just one animal egg deposition could be seen.

Three methods of fecal examination, the sedimentation, the Kato- and the M.I.F.C.-technique were compared using feces of hamsters harbouring *S.japonicum*. The mean prepatent period lasted for 54 days. By sedimentation eggs were detected in 96%, by Kato technique in 90% and by M.I.F.C.-technique in 80% of all positive fecal samples. The number of eggs per gram feces was evidently higher in the sedimentation than in the M.I.F.C.-technique.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- ARIIZUMI, M. (1963): Cerebral schistosomiasis japonica: report of one operated case and fifty clinical cases.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 12, 40-45
- ARMSTRONG, J.C. (1965): Mating behaviour and development of schistosomes in the mouse.
J. Parasit. 51, 605-616
- BEAVER, P.C. (1949): Quantitative hookworm diagnosis by direct smear.
J. Parasit. 35, 125-135
- BELL, D.R. (1963): A new method of counting *Schistosoma mansoni* eggs in faeces. With special reference to therapeutic trials.
Bull. WHO 29, 525-530
- BLAGG, W., E.L. SCHLOEGEL, N.S. MANSOUR, G.I. KHALAF (1955): A new concentration technic for the demonstration of protozoa and helminth eggs in feces.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 4, 23-28
- CABRERA, B.D. (1976): Schistosomiasis japonica in field rats in Leyte, Philippines.
S.E. Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 7, 50-55
- CHEEVER, A.W., K.G. POWERS (1971): Rate of destruction of *Schistosoma mansoni* eggs and adult worms in the tissues of rhesus monkeys.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 20, 69-76
- CHEEVER, A.W., R.H. DUVAL, R.G. MINKER (1980a): Quantitative parasitologic findings in rabbits infected with Japanese and Philippine strains of *Schistosoma japonicum*.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1307-1315
- CHEEVER, A.W., R.H. DUVAL, R.G. MINKER, T.E. NASH (1980b): Hepatic fibrosis in rabbits infected with Japanese and Philippine strains of *Schistosoma japonicum*.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 1327-1339
- CHEEVER, A.W., R.G. MINKER, R.H. DUVAL (1982): *Schistosoma japonicum* in rabbits: differences in the host-parasite relationship over a seven-year period.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 31, 514-517

- CLEGG, J.A. (1965): In vitro cultivation of *Schistosoma mansoni*.
Exp. Parasit. 16, 133-147
- CLEGG, J.A., S.R. SMITHERS (1968): Death of schistosome cercariae during penetration of the skin. II. Penetration of mammalian skin by *Schistosoma mansoni*.
Parasitology 58, 111-128
- CROSS, J.H. (1976): Preliminary observations on the biology of the Indonesian strain of *Schistosoma japonicum*: experimental transmission in laboratory animals and oncomelanid snails.
S.E. Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 7, 202-207
- GOEDBLOED, E., T. LIGTHART, H. DE ROEVERBONNET (1970): Comparison of two methods for the detection of *Schistosoma mansoni* eggs in stools.
Trop. geogr. Med. 22, 472-475
- GRUNDLER, G.H.M. (1982): Versuche zum serologischen Nachweis (IFAT, ELISA) der *Schistosoma japonicum*-Infektion bei NMR I-Mäusen und Hamstern.
Vet. med. Diss., München
- HOFFMAN, W.A., I.A. PONS, J.L. JANER (1934): The sedimentation-concentration method in schistosomiasis mansoni. Puerto Rico J. Publ. Hlth. Trop. Med. 2, 283-291
- HSÜ, H.F., S.Y. Li HSÜ (1957): On the intraspecific and interstrain variations of the male sexual glands of *Schistosoma japonicum*.
J. Parasit. 43, 456-463
- HSÜ, H.F., S.Y. Li HSÜ (1958): The prepatent period of four geographic strains of *Schistosoma japonicum*.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 52, 363-367
- HSÜ, H.F., S.Y. Li HSÜ (1960a): Susceptibility of albino mice to different geographic strains of *Schistosoma japonicum*.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 54, 466-468
- HSÜ, H.F., S.Y. Li HSÜ (1960b): Distribution of eggs of different geographic strains of *Schistosoma japonicum* in the viscera of infected hamsters and mice.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 9, 240-247
- JORDAN, P., R.K. BARTHOLOMEW, P.A.S. PETERS (1981): A community study of *Schistosoma mansoni* egg excretion assessed by the Bell and a modified Kato-technique.
Ann. Trop. Med. Parasit. 75, 35-40

- KAMIYA, H., Y. TADA, H. MATSUDA, B.L. BLAS, J.S. NOSENAS, A.T. SANTOS jr. (1980): Annual fluctuation of *Schistosoma japonicum* infection in field rats, *Rattus rattus mindanensis*, in Dagami, Leyte, Philippines.
Jap. J. Exp. Med. 50, 375-382
- KATO, T., M. MIURA (1954): Comparative examinations.
Jap. J. Parasit. 2, 35 (japanisch)
ref.: KOMIYA, Y., A. KOBAYASHI (1966): Evaluation of Kato's thick-smear technique with cellophane cover for helminth eggs in feces.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 19, 59-64
- KATZ, N., P.M.Z. COELHO, J. PELLEGRINO (1970): Evaluation of Kato's quantitative method through the recovery of *Schistosoma mansoni* eggs added to human feces.
J. Parasit. 56, 1032-1033
- KNIGHT, W.B., R.A. HIATT, B.L. CLINE, L.S. RITCHIE (1976): A modification of the formol-ether concentration technique for increased sensitivity in detecting *Schistosoma mansoni* eggs.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 25, 818-823
- KNOFF, P.M., M. SOLIMAN (1980): Effects of host endocrine gland removal on the permissive status of laboratory rodents to infection by *Schistosoma mansoni*.
Int. J. Parasit. 10, 197-204
- KOJIMA, S. (1970): Histopathological and immunological studies on the experimental schistosomiasis japonica, with special reference to the chemotherapeutic effects on the involving tissues.
Jap. J. Parasit. 19, 54-75
- KOMIYA, Y., A. KOBAYASHI (1966): Evaluation of Kato's thick-smear technique with cellophane cover for helminth eggs in feces.
Jap. J. Med. Sci. Biol. 19, 59-64
- KUNTZ, R.E., G.M. MALAKATIS (1955): Susceptibility studies in schistosomiasis. II. Susceptibility of wild mammals to infection by *Schistosoma mansoni* in Egypt, with emphasis on rodents.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 4, 75-89
- LAYRISSE, M., C.T. MARTINEZ, H.F. FERRER (1969): A simple volumetric device for preparing stool samples in the cellophane thick-smear technique.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 18, 553-554

- LEE, C.L., R.L. LEWERT (1956): The maintenance of *Schistosoma mansoni* in the laboratory.
J. Infect. Dis. 99, 15-20
- LICHTENBERG, F.v., E.H. SADUN, A.W. CHEEVER, D.G. ERICKSON, A.J. JOHNSON, H.W. BOYCE (1971): Experimental infection with *Schistosoma japonicum* in chimpanzees. Parasitologic, clinical, serologic, and pathological observations.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 20, 850-893
- LICHTENBERG, F.v., D.G. ERICKSON, E.H. SADUN (1973): Comparative histopathology of schistosome granulomas in the hamster.
Am. J. Pathol. 72, 149-178
- MALEK, E.A. (1980): Snail-transmitted parasitic diseases. Volume I.
CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida
- MARTIN, L.K., P.C. BEAVER (1968): Evaluation of Kato thick-smear technique for quantitative diagnosis of helminth infections.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 17, 382-391
- MOORE, D.V., T.K. YOLLES, H.E. MELENEY (1949): A comparison of common laboratory animals as experimental hosts for *Schistosoma mansoni*.
J. Parasit. 35, 156-170
- MOORE, D.V., J.H. SANDGROUND (1956): The relative egg producing capacity of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum*.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 5, 831-840
- MOORE, D.E., K.S. WARREN (1967): Hepatosplenic schistosomiasis *mansoni* and *japonica* compared in mice each infected with one pair of worms.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 61, 104-109
- OLIVIER, L., M.A. STIREWALT (1952): An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*.
J. Parasit. 38, 19-23
- OSHIMA, S., K. YASURAOA, Y. IRIE, B.L. BLAS, J.S. NOSENAS, A.T. SANTOS jr. (1978): Final localisation of *Schistosoma japonicum* in the lungs of field rats, *Rattus mindanensis*, in Leyte, Philippines.
Jap. J. Exp. Med. 48, 503-509
- PESIGAN, T.P., M. FAROOQ, N.G. HAIRSTON, J.J. JAUREGUI, E.G. GARCIA, A.T. SANTOS, B.C. SANTOS, A.A. BESA (1958): Studies on *Schistosoma japonicum* infection in the Philippines. 1. General considerations and epidemiology.
Bull. WHO 18, 345-455

- PETERS, P.A., M. EL ALAMY, K.S. WARREN, A.A.F. MAHMOUD (1980): Quick Kato smear for field quantification of *Schistosoma mansoni* eggs.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 217-219
- SAPERO, J.J., D.K. LAWLESS (1953): The "M.I.F." stain preservation technic for the identification of intestinal protozoa.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 2, 613-619
- SCHUMANN, N.v. (1983): Experimentelle *Schistosoma japonicum*-Infektion bei Ziegen und Möglichkeiten des serologischen Nachweises mit IFAT und ELISA.
Vet. med. Diss., München
- SEVERINGHAUS, A.E. (1928): Sex studies on *Schistosoma japonicum*. Quart. J. Micr. Sci. 71, 653-702
- SLEIGH, A., R. HOFF, K. MOTT, M. BARRETO, T. MAISK DE PAIVA, J. DE SOUZA PEDROSA, I. SHERLOCK (1982): Comparison of filtration staining (Bell) and thick smear (Kato) for the detection and quantitation of *Schistosoma mansoni* eggs in faeces.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 76, 403-406
- SORNMANI, S., V. KITIKOON, C.R. SCHNEIDER, C. HARINASUTA, O. PATHAMMAVONG (1973): Mekong schistosomiasis: 1. Life cycle of *Schistosoma japonicum*, Mekong strain in the laboratory.
S.E. Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 4, 218-225
- STIREWALT, M., F.A. LEWIS (1981): *Schistosoma mansoni*: effect of rotifers on cercarial output, motility and infectivity.
Int. J. Parasit. 11, 301-303
- STOLL, N.R., W.C. HAUSHEER (1926): Concerning two options in dilution egg counting: small drop and displacement.
Am. J. Hyg. 6 (Suppl.), 134-145
- TEESDALE, C.H., M.A. AMIN (1976): Comparison of the Bell technique, a modified Kato thick smear technique, and a digestion method for the field diagnosis of *Schistosoma mansoni*.
J. Helminth. 50, 17-20
- VOGEL, H. (1942): Über Entwicklung, Lebensdauer und Tod der Eier von *Bilharzia japonica* im Wirtsgewebe.
Dtsch. tropenmed. Z. 46, 57-69, 81-91

- WARREN, K.S., P.A. PETERS (1967): Comparison of penetration and maturation of *Schistosoma mansoni* in the hamster, mouse, guinea pig, rabbit and rat.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 16, 718-722
- WARREN, K.S., E.O. DOMINGO (1970): Granuloma formation around *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* and *S. japonicum* eggs: size and rate of development, cellular composition, cross-sensitivity, and rate of egg destruction.
Ann. J. Trop. Med. Hyg. 19, 292-304
- WARREN, K.S., D.I. GROVE, R.P. PELLELY (1978): The *Schistosoma japonicum* egg granuloma. II. Cellular composition, granuloma size, and immunologic concomitants.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 27, 271-275
- YI-HSUN, HO (1963): On the host specificity of *Schistosoma japonicum*.
Chin. Med. J. 82, 403-414
- YOLLES, T.K., D.V. MOORE, D.L. DeGIUSTI, C.A. RIPSOM, H.E. MELENEY (1947): A technique for the perfusion of laboratory animals for the recovery of schistosomes.
J. Parasit. 33, 419-426.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen am Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Schmid für seine wertvollen Hinweise und die stets gern gewährte Anleitung bei der Anfertigung meiner Arbeit.

Auch danke ich Frau E. Kieß für die Betreuung unserer Schneckenzucht.

LEBENS LAUF

Name: Christine Raub

geboren: 25.11.1957 in Bad Tölz

Eltern: Karl Raub
Maria Raub, geb. Hartmann

Schulbildung: Volksschule Tutzing von 1964 - 67
Mädchenschule Bad Tölz von 1967 - 68
Staatl. Gymnasium Bad Tölz von 1968 - 71
St. Willibrord-Gymnasium Bitburg von 1971 - 77

Abitur: 15.6.1977

Studium: WS 1977/78 - WS 1982/83 Tiermedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München

Staatsexamen: 23.2.1983

Approbation: 19.4.1983

